

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

PAR

Jacques DURAND

Ingénieur E. S. C. I. L.

SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE DÉRIVÉS TRISUBSTITUÉS DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM

Soutenue le 16 Avril 1976, devant la Commission d'Examen

M. J. GORE	Président
Mme J. SEYDEN-PENNE . .	} Examineurs
MM. NGUYEN TRONG ANH	
J. HUET	

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1976

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

PAR

Jacques DURAND

Ingénieur E. S. C. I. L.

SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE DÉRIVÉS TRISUBSTITUÉS DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM

Soutenue le 16 Avril 1976, devant la Commission d'Examen

M. J. GORE	Président
Mme J. SEYDEN-PENNE . .	} Examineurs
MM. NGUYEN TRONG ANH	
J. HUET	

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1976

THÈSE

PRÉSENTÉE À L'UNIVERSITÉ DE LEIDEN

PAR

DE L'ALUMINOHYDROXYDE DE LITHIUM
DE DÉRIVÉS TRISUBSTITUÉS
SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président : M. le Pr GERMAIN

Premier Vice-Président : M. le Pr E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président :

Troisième Vice-Président :

Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD,
Administrateur Civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. médicale GRANGE-BLANCHE : M. le Pr SALLE

U.E.R. médicale ALEXIS-CARREL : M. le Pr C. GIROD

U.E.R. médicale LYON-NORD : M. le Pr J.P. GARIN

U.E.R. médicale SUD-OUEST : M. le Pr J. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : M. le Pr L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : M. A. MORGON, Maître de
Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : M. le Pr J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : M.A. MILLON, Professeur d'EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : M. le Dr R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : M. le Pr H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : M. le Pr R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : M. le Pr J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : M. le Pr J. BRUN

U.E.R. de Sciences Physiologiques : M. R. FONTANGES, Maître de
Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : M. le Pr A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : M. le Pr J. MATHIEU

OBSERVATOIRE DE LYON : M. le Pr J.H. BAGAY

I. U. T. 1 : M. le Pr B. POUYET

I. U. T. 2 : M. J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A EVELYNE

A MES PARENTS

Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique IV de l'Université Claude Bernard - Lyon I, sous la direction de Monsieur le Professeur Jean HUET.

Qu'il me soit permis ici de le remercier pour m'avoir accepté dans son Laboratoire et pour avoir guidé mes travaux.

Je remercie Monsieur le Professeur J. GORE de bien vouloir accepter de présider le Jury de cette thèse.

Je sais tout particulièrement gré à Madame J. SEYDEN-PENNE, Directeur de Recherche au CNRS, et à Monsieur NGUYEN TRONG ANH, Maître de Recherche, d'avoir bien voulu se déplacer pour juger ce travail.

Mes remerciements vont encore à Monsieur NGUYEN TRONG ANH et à Melle O. EISENSTEIN pour avoir bien voulu me communiquer les résultats de leurs travaux.

Je remercie également M. Y. INFARNET et M. C. ARNAUD pour l'intérêt qu'ils ont pris à ce travail.

Que tout le personnel technique du Département de Chimie Organique soit remercié pour leur dévouement, ainsi que Mme J. PROT et M. SARAS pour la réalisation de ce mémoire.

DONNEES TECHNIQUES ET ABREVIATIONS

Constantes physiques :

Les températures d'ébullition et de fusion sont données non corrigées. Ces dernières ont été déterminées en tubes capillaires (appareil Büchi).

Spectroscopie Infrarouge :

Sauf indication contraire, les spectres infrarouge (IR) ont été tracés sur un appareil Perkin-Elmer 257, en film pour les liquides, et en dispersion dans le bromure de potassium pour les solides.

Spectroscopie RMN :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été tracés sur un appareil Varian A 60. La référence interne est le tétraméthylsilane, le solvant est le tétrachlorure de carbone. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million et les constantes de couplage (J) en Hertz. Les abréviations suivantes ont été utilisées : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Spectroscopie de Masse :

Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Varian MAT CH 5 (70 eV).

Abréviations :

LAH : Lithium aluminium hydride

LTMA : Lithium triméthoxyalumino hydride

LTBA : Lithium tritertiobutoxyalumino hydride

Ces abréviations ont été utilisées pour alléger le texte. Leur emploi n'implique aucune hypothèse quant à la structure de ces produits.

SOMMAIRE

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIER CHAPITRE</u> : "Synthèse de dérivés trisubstitués de l'aluminohydru de lithium, Structure - Propriétés spectrales - Réactivité	
I - <u>Réactivité de l'aluminohydru de lithium vis à vis des composés à hydrogène mobile</u>	3
1°) Cas des alcools et des phénols	3
2°) Cas des thiols	7
II - <u>Etat physique des trialcoxy et des trithioalkyl- aluminohydru de lithium</u>	7
III - <u>Structure des réducteurs</u>	9
1°) Structure de LiAlH_4	9
2°) Structure des trialcoxyaluminohydrures secon- daires	11
3°) Structure des trialcoxyaluminohydrures ter- tiaires	15
4°) Structure du trithioterbutyl aluminohydru .	17
5°) Structure des trialcoxyaluminohydrures pri- maires	17
6°) Structure du trithiométhylaluminohydru ,	21
IV - <u>Etude spectrale des réducteurs</u>	21
1°) Etude par infrarouge	21
2°) Etude par résonance magnétique nucléaire de l'aluminium	25
V - <u>Réactivité chimique des réducteurs</u>	29
1°) Réduction des cétones	29
2°) Réduction de l'oxyde de styrène	31
3°) Réduction du N, N diméthylbenzamide	33

DEUXIEME CHAPITRE : "Régiosélectivité de la réduction
par les dérivés trisubstitués de l'aluminohydrure de
lithium

I - <u>Introduction : Produits de la réaction</u>	36
II - <u>Etude théorique de l'orientation des attaques nucléophiles sur les α-énones</u>	39
1°) Comparaison des positions 2 et 4 d'une α -énone	39
2°) Comparaison des α -énones entre elles	42
III - <u>Réduction de la cyclopentènone et de la cyclo- hexènone</u>	44
1°) Etude bibliographique de la réduction des cyclopentènone et des cyclohexènone	44
2°) Choix des conditions opératoires	48
3°) Réduction de la cyclopentènone par le triter- tiobutoxyaluminohydrure de lithium à basse température	49
4°) Réduction de la cyclopentènone par les tri- coxyaluminohydrures de lithium	52
5°) Réduction de la cyclopentènone et de la cyclohexènone par les trithioalkylalumi- nohydrures de lithium -Comparaison avec leurs homologues oxygénés	54
IV - <u>Réduction de la chalcone</u>	56
1°) Etude théorique	56
2°) Conditions opératoires	59
3°) Résultats et discussion	60
V - <u>Comparaison des cétones</u>	64
VI - <u>Conclusion</u>	68

TROISIEME CHAPITRE : "Stéréosélectivité de la
réduction par les dérivés trisubstitués de
l'aluminohydruure de lithium

I - <u>Rappels bibliographiques</u>	70
II - <u>Choix des substrats et des conditions opératoires</u>	77
1°) Choix des cétones	77
2°) Choix des conditions opératoires	80
III - <u>Résultats et discussion</u>	81
1°) Comparaison des cétones	84
2°) Comparaison des réducteurs	84
3°) Influence du solvant	87
IV - <u>Conclusion</u>	89

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Préparation des produits	92
II - Préparation des hydrures	100
III - Etude RMN ²⁷ Al des hydrures	102
IV - Mode opératoire des réductions	103
V - Analyse des produits de réduction	109
Tableau des composés obtenus lors de la réduction de la chalcone et de la dyppone	115

<u>CONCLUSION</u>	117
-------------------------	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	119
----------------------------	-----

I N T R O D U C T I O N

Depuis sa découverte en 1947 par SCHLESINGER et Coll. (82), l'aluminohydrure de lithium s'est imposé comme l'un des réducteurs les plus employés au Laboratoire. La découverte par BROWN et Coll. (1) des trialkoxyaluminohydrures de lithium a fourni aux chimistes organiciens de nouveaux composés aux propriétés souvent intéressantes (100). Cependant, le nombre de ces dérivés de l'aluminohydrure de lithium est resté restreint.

Le but de ce travail a été d'étendre la synthèse des dérivés trisubstitués de l'aluminohydrure de lithium à de nouveaux alcools ainsi qu'à quelques thiols.

Le premier chapitre décrit la synthèse de ces dérivés ainsi que quelques unes de leurs propriétés physiques, spectrales et chimiques. Le second chapitre traite de leurs propriétés réductrices vis à vis des α -énones, c'est-à-dire de la compétition entre les attaques 1-2 et 1-4, et le troisième chapitre étudie leurs propriétés réductrices vis à vis des cyclohexanones, c'est-à-dire de la compétition entre les attaques axiale et équatoriale.

P R E M I E R C H A P I T R E

SYNTHESE DE DERIVES TRISUBSTITUES DE L'ALUMINOHYDRURE
DE LITHIUM

STRUCTURE, PROPRIETES SPECTRALES ET REACTIVITE

I - REACTIVITE DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM VIS A VIS DES COMPOSES A HYDROGENE MOBILE

D'une manière générale, l'aluminohydrure de lithium réagit sur les composés à hydrogène mobile (eau, alcools, phénols, amines, thiols, sélénols) avec dégagement d'hydrogène.

La réaction avec l'eau aboutit à la destruction de l'hydrure, et la mesure du volume d'hydrogène dégagé peut être utilisée pour doser une solution d'hydrure :



L'action de LiAlH_4 sur un composé à hydrogène mobile R-Y-H peut s'écrire

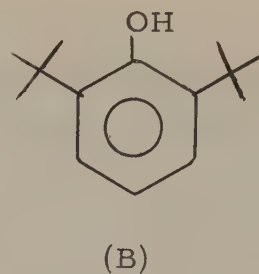
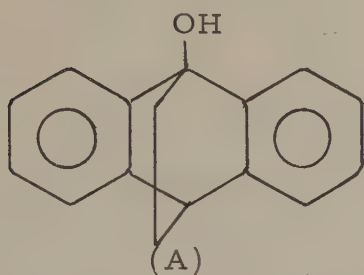


Théoriquement, une mole d'aluminohydrure de lithium peut donc réagir avec quatre moles de composé RYH. Ce n'est cependant pas toujours le cas, et l'examen de la littérature, ainsi que nos propres expériences montrent que la nature de Y et surtout la grosseur du radical R peuvent limiter la réaction à $n = 3$ ou même à $n = 2$.

1°) Cas des alcools et des phénols

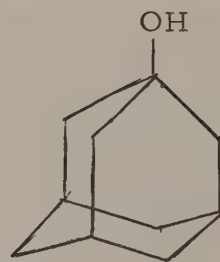
Les principaux travaux dans ce domaine sont dus à H. C. BROWN et coll. (1) qui montrèrent qu'avec le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, l'aluminohydrure de lithium conduit à

des tétraalcoxyaluminates, tandis que les alcools tertioamylique et tertioamylique ne conduisent qu'à des trialcoxyaluminohydrures si l'on opère à température ambiante. D'autre part, MEEK et BOUBOULIS (2) ont montré que l'aluminohydrure de lithium conduit également à un trialcoxyaluminohydrure avec le dihydro-9,10 éthano-9,10 anthranol-9 (A) mais seulement à un dialcoxyaluminohydrure avec le ditertiobutyl-2,6 phénol (B)

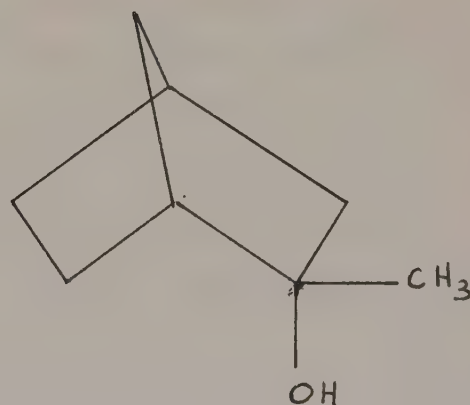


Nous avons pour notre part engagé avec l'aluminohydrure de lithium les alcools suivants :

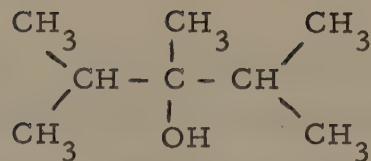
a) l'hydroxy-1 adamantane



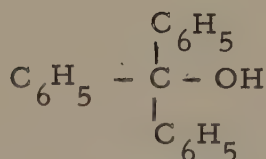
b) le méthyl-2 norbornéol endo



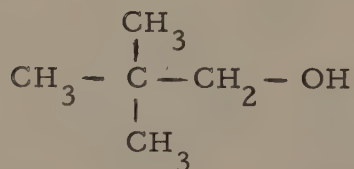
c) le triméthyl-2, 3, 4 pentanol-3



d) le triphényl méthanol



e) le diméthyl-2, 2 propanol-1
ou alcool néopentylique



Nous avons opéré à température ambiante, en ajoutant un volume connu d'une solution tétrahydrofurannique environ molaire, d'aluminohydrure de lithium dans un grand excès d'alcool. Les alcools liquides sont employés purs, tandis que les alcools solides sont dissous dans le minimum de tétrahydrofuranne anhydre. Le volume d'hydrogène dégagé est comparé au volume obtenu quand l'alcool est remplacé par l'eau, pour laquelle $n = 4$.

Dans tous les cas, la réaction s'est arrêtée pour $n = 3$, c'est-à-dire que nous avons obtenu des trialcoxyaluminohydrures de lithium. Cette limitation de la réaction s'explique aisément : lorsque l'alcool est peu encombré (méthanol par exemple), on accède facilement au tétraalcoxyaluminate, mais dans le cas contraire quatre groupes RO- ne peuvent prendre place autour d'un atome d'aluminium, et la réaction s'arrête quand il reste encore un atome d'hydrogène.

2°) Cas des thiols.

A notre connaissance, la seule étude sur ce sujet est due à GLIDEWELL (3) qui engagea le méthylthiol sur LiAlH_4 . Le phénomène signalé est d'ailleurs curieux : si l'on choisit comme solvant le monoglyme, la réaction s'arrête au stade de la trisubstitution tandis que l'on va jusqu'à la tétrasubstitution si l'on opère dans l'éther.

Nous avons étudié cette réaction en prenant le THF ou l'éther comme solvant, ce qui nous a conduit dans les deux cas au tétrathiométhylaluminate, tandis que la réaction entre le tertio-butylthiol et LiAlH_4 ne conduit qu'au dérivé trisubstitué.

Ici encore nous invoquerons l'encombrement du groupe tertio-butyle pour expliquer la limitation de la réaction.

II - ETAT PHYSIQUE DES TRIALCOXY ET DES TRITHIOALKYL ALUMINOHYDRURES DE LITHIUM EN PRESENCE DE SOLVANTS -

Nous avons réalisé la synthèse de quelques trialcoxy et trithioalkyl aluminohydrures de lithium dans le THF et dans l'éther. Nous avons indiqué dans le tableau I l'état physique du milieu réducteur obtenu lorsque l'on traite une solution environ molaire d'aluminohydrure de lithium par différents alcools ou thiols.

TABLEAU I

Etat physique des trialcoxy et trithioalkyl aluminohydrures de lithium
(Concentration : environ 1 M ; température ambiante)

Solvants Réducteurs	Tétrahydrofuranne	Ether	Réf.
1) LAH	homogène	homogène	
2) LAH + 3 méthanol	homogène	homogène	1
3) LAH + 3 éthanol	gélatineux	gélatineux	1
4) LAH + 3 isopropanol	précipité	précipité	1
5) LAH + 3 alcool néopentylique	homogène	précipité	*
6) LAH + 3 tertibutanol	homogène	précipité	1
7) LAH + 3 alcool tertioamylique	homogène	homogène	1
8) LAH + 3 adamantol	homogène	précipité	*
9) LAH + 3 triméthyl-2,3,4 pentanol 3	homogène	homogène	*
10) LAH + 3 méthylnorbornéol	homogène	homogène	*
11) LAH + 3 $(C_6H_5)_3COH$	homogène	précipité	*
12) LAH + 3 méthylthiol	homogène	homogène	*
13) LAH + 3 tertibutyl thiol	homogène	homogène	*

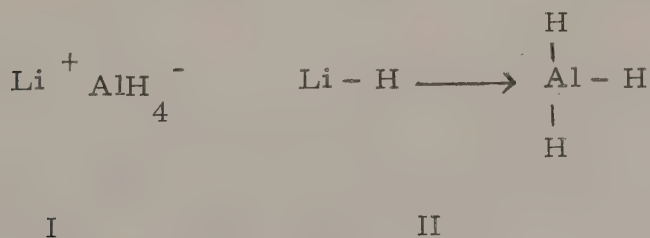
* ce travail

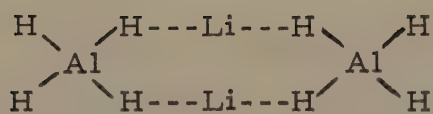
Ces réducteurs se révèlent donc solubles dans le THF à l'exception du "triethoxy" et du "triisopropoxy" aluminohydrure de lithium, comme l'ont signalé BROWN et coll. (1c). Dans l'éther, nous pourrions isoler par simple filtration les hydrures 5, 6, 8 et 11 sous forme de précipités bien cristallisés. Ces précipités peuvent être redissous dans le THF, et les solutions obtenues se comportent lors des réductions comme les hydrures préparés directement dans ce solvant. Ce résultat était déjà connu dans le cas du tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium 6 ou LTBA (1c).

III - STRUCTURE DES REDUCTEURS -

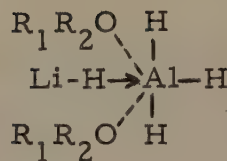
1°) Structure de LiAlH_4

La structure de l'aluminohydrure de lithium a fait l'objet de nombreuses études (6 et références citées). Des formules ioniques (I) ou covalentes (II) ont été proposées, tenant parfois compte des associations entre molécules (III), ou des associations entre hydrure et solvant (IV).





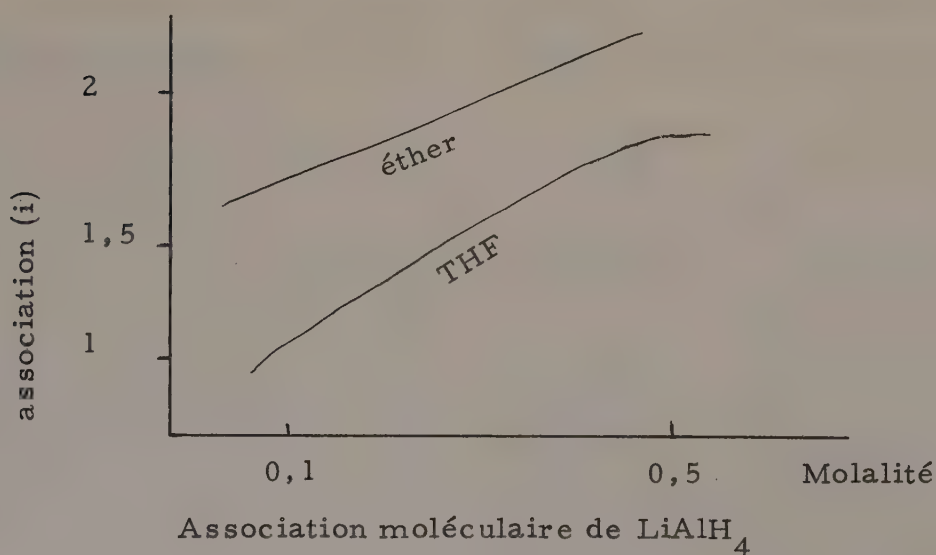
III



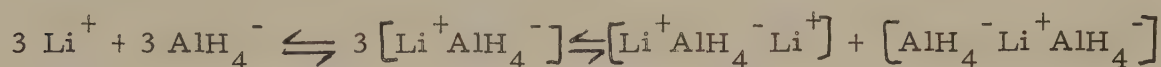
IV

Il apparaît maintenant, à la suite de diverses mesures de conductance, que des formes ioniques sont présentes dans les solutions d'aluminohydru de lithium, l'ion AlH_4^- ayant une structure tétragonale dans l'éther, mais une structure moins symétrique dans le THF par suite d'interactions plus grandes avec le solvant (4).

Par des mesures ébullioscopiques, ASHBY et Coll. (5, 6) ont montré que le degré d'association de LiAlH_4 variait avec le solvant et la concentration. En solution diluée ($< 0,1 \text{ M}$), le degré d'association est de 1 dans le THF et de 1,5 dans l'éther, alors qu'en solution concentrée ($> 0,5 \text{ M}$) il est respectivement de 1,5 et supérieur à 2 :



ASHBY et Coll. (7) expliquent ce résultat en admettant un équilibre entre ions libres, paires d'ions et ions triples :



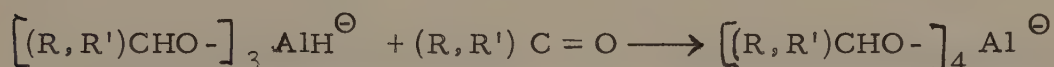
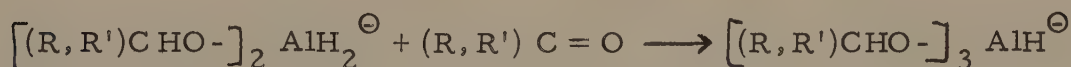
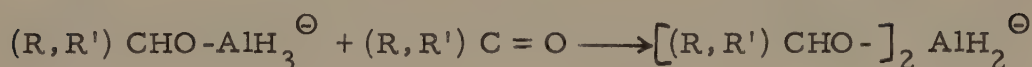
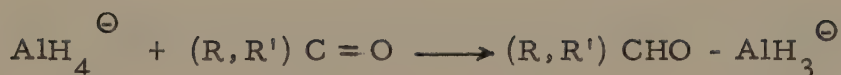
A faible concentration, dans le THF, l'aluminohydru de lithium est essentiellement sous forme de paires d'ions ($i = 1$), tandis qu'à concentration élevée, ce sont les aggrégats d'ions qui prédominent ($i = 1,5$). Dans l'éther, les espèces en présence sont les mêmes, mais les paires d'ions ne sont plus séparées par le solvant, et sont au contraire en contact. Ce résultat est corroboré par le fait que dans le THF, LiAlH_4 est très associé au solvant (1 LiAlH_4 pour 4 THF) (6), alors que dans l'éther l'association est faible voire nulle.

2°) Structure des trialkoxyaluminohydrures secondaires.

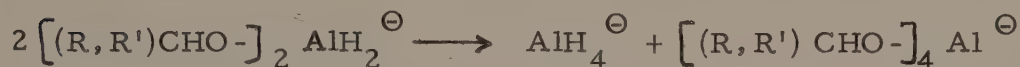
Lors de la réduction d'une cyclohexanone par l'aluminohydru de lithium, quels que soient l'excès de réducteur et son mode d'addition (normale ou inverse), les pourcentages relatifs de cyclohexanols cis et trans obtenus demeurent pratiquement inchangés (8).

Ce résultat est inexplicable si l'on admet :

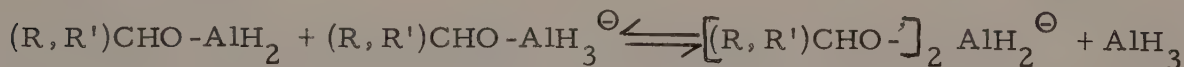
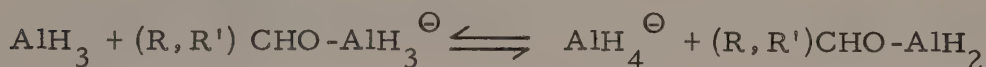
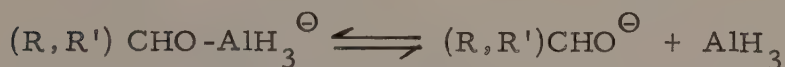
- d'une part que l'introduction d'un groupement alcoxy (RO-) modifie la stéréochimie de la réduction,
- d'autre part la suite des seules réactions suivantes :



ELIEL et coll. (8) ont expliqué ce phénomène en introduisant la notion de dismutation chez les alcoxyaluminohydrures secondaires :



Chaque réaction précédente étant le résultat d'étapes du type suivant :



Lors de la réduction des cétones, ce serait donc $\text{AlH}_4^\ominus$ le seul agent réducteur de la fonction carbonyle du début à la fin de la réduction.

De la même manière, si l'on modifie l'aluminohydrure de lithium par un alcool secondaire, par exemple l'isopropanol, le réducteur ne sera pas $\text{LiAl}(\text{OiPr})_3\text{H}$ mais un mélange d'aluminohydrure de lithium et de tétraisopropoxyaluminate de lithium, ce dernier composé précipitant au sein de la solution et n'intervenant pas dans la réduction.

Ce résultat a été confirmé :

- d'une part par l'analyse de la solution tétrahydrofurannique surnageante (rapport $\text{H}/\text{Al} = 4$) (1c),
- d'autre part par l'étude des propriétés réductrices des solutions de LiAlH_4 modifié par l'isopropanol vis à vis en particulier de la dihydroisophorone (8) et des dicétones bicycliques (10).

Cependant, la dismutation des alcoxy secondaires n'est pas un phénomène général. HAUBENSTOCK (11) a montré, en étudiant la stéréochimie de la réduction de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone par les "trialcoxyaluminohydrures" de lithium secondaires que, si la dismutation avait bien lieu pour des alcools peu encombrés (isobutanol, isopropanol...), elle était par contre empêchée dans le cas de groupements alcoxy volumineux (diterbutyl méthoxy par exemple), le tétraalcoxyaluminate ne pouvant se former à cause des contraintes stériques entre les groupes RO.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de LANDOR et Coll. (12). Ces auteurs ont entrepris de réduire des cétones dissymétriques ($\text{R}-\text{CO}-\text{R}'$) par l'aluminohydrure de lithium modifié par des diols optiquement actifs dérivés du glucose. Ils pensaient ainsi avoir une attaque dissymétrique sur les cétones et obtenir des alcools optiquement actifs. D'autre part, ils ont également utilisé ces réducteurs pour réduire la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone. Quelques-uns de leurs résultats sont

rassemblés dans le tableau II.

TABLEAU II

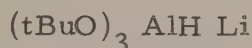
Réducteurs	% d'attaque axiale sur la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone	Activité optique moyenne des alcools $\begin{array}{c} \text{R} - \text{C} - \text{R}' \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
1) L A H	48 (12-d)	-
2) L T B A	27 (12-d)	-
3) L A H + 3 O-Benzyl-1,2 O-cyclohexylidène α -D gluco-furannose 1/1	42 (12-d)	20 (12-a)
4) L A H + 3 O-Benzyl-1,2 O-cyclohexylidène α -D gluco-furannose + C ₂ H ₅ OH 1/1/1	30 (12d)	70 (12-c)
5) L A H + CH ₃ -CH(OH)-CH(OH)-CH ₃	47 (12-d)	

Nous pensons que les hydrures 3 et 5 sont suffisamment petits pour se dismuter. Le réducteur réel serait donc AlH_4^- , ce qui explique les pourcentages d'attaque axiale sur la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone très proches de ceux obtenus avec LiAlH_4 et la faible induction asymétrique observée sur les cétones linéaires. Au contraire, l'hydrure 4 doit être trop encombré pour se dismuter et le réducteur doit être effective-

ment un trialcoxyaluminohydrure, d'où une attaque axiale sur la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone faible et voisine de celle observée avec LTBA, et une réduction asymétrique des cétones linéaires, importante. Cette interprétation est en accord avec l'absence d'induction asymétrique observée par PORTOGHESE (13) lors de la réduction de la butanone et de la pinacolone par l'aluminohydrure de lithium (1 mole) modifié par le d-camphre (2 moles).

3°) Structure des trialcoxyaluminohydrures tertiaires.

H. C. BROWN et Coll. (1) furent les premiers en 1956 à synthétiser le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium et lui attribuèrent la formule :



Les arguments en faveur de cette formule sont nombreux, car ce réducteur se rapproche par bien des points du produit parent LiAlH_4 :

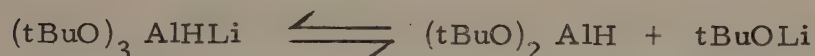
- 70 % d'attaque axiale sur la méthyl-2 cyclohexanone, contre 75 % pour LiAlH_4 (14),
- 90 % d'attaque axiale sur la tertibutyl-4 cyclohexanone contre 92 % pour LiAlH_4 (59),
- 100 % d'attaque 1-4 sur la cyclopenténone contre 86 % pour LiAlH_4 (16).

La différence entre ces deux hydrures est essentiellement une question de réactivité :

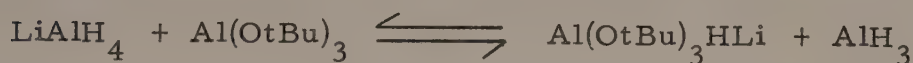
- les nitriles peuvent être réduits en amines par LiAlH_4 (17), mais pas par LTBA (18),
- les amides tertiaires peuvent être réduits en amines par LiAlH_4 mais pas par LTBA (17,18),

- les dicétones à groupes carbonyles différenciés peuvent être réduites sélectivement en cétoles par LTBA, mais pas par LiAlH_4 (10, 19).

Cependant, pour expliquer le fait que, dans certaines réactions, cet hydrure se comporte comme un réducteur moins encombré que le triméthoxyaluminohydrure (LTMA), certains auteurs (14) ont postulé une structure ditertiobutoxyaluminohydrure, résultant de l'équilibre suivant :



Cette idée a été reprise par AYRES et Coll. (9) pour expliquer l'identité des résultats obtenus lors de la réduction de la triméthyl-3, 3, 5 cyclohexanone par $\text{Al}(\text{OtBu})_3$ additionné soit à l'hydrure d'aluminium, soit à l'aluminohydrure de lithium. Ces résultats supposent pour ces deux réducteurs une même entité réductrice qui ne peut être que le ditertiobutoxyaluminohydrure de lithium :



Mais plus récemment, ASHBY et Coll. (5) ont montré :

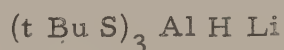
- que si $\text{Al}(\text{OtBu})_2\text{H}$ était présent dans le réducteur LTBA, il ne pouvait contribuer à l'équilibre ci-dessus que pour 1 % au maximum,
- que les réductions des cyclohexanones par le di et le tritertiobutoxyaluminohydrures avaient des constantes de vitesse très voisines,
- que par conséquent, la stéréochimie de la réduction des cyclohexanones ne peut être gouvernée par le ditertiobutoxyaluminohydrure.

De plus, par l'étude des corrélations de Hammet des vitesses de réduction de diverses benzophénones substituées, AYRES et Coll. (83) ont montré que l'état de transition obtenu lors de la réduction par LTBA était essentiellement ionique alors que dans le cas de AlH_3 ou des dialcoxyaluminohydrures, il était surtout covalent.

Il semble donc, à l'heure actuelle, que l'on puisse admettre la structure tritertiobutoxyaluminohydrure pour le LTBA, et nous admettrons de même une structure trialcoxy pour l'aluminohydrure de lithium modifié par d'autres alcools tertiaires.

4°) Structure du trithioterbutyl aluminohydrure.

Par analogie avec le cas précédent, nous admettrons pour ce réducteur la structure suivante :



5°) Structure des trialcoxyaluminohydrures primaires.

Cas de l'éthanol :

BROWN et Coll. (1c) ont montré que dans ce cas la structure de l'hydrure obtenu était très complexe et que l'on obtenait un mélange de di, tri et tétraéthoxyaluminohydrure de lithium, ce dernier précipitant au sein de la solution quel que soit le solvant.

Cas du méthanol :

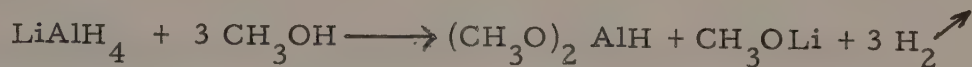
La plupart des auteurs considèrent le réducteur issu de l'action de trois moles de méthanol sur une mole de LiAlH_4 (LTMA) comme étant le triméthoxyaluminohydrure de lithium (8,9).

Cependant, ce réducteur présente dans certains cas des propriétés nettement différentes de celles du produit parent. Par exemple, la stéréochimie de l'attaque sur la méthyl-2 cyclohexanone est complètement inversée : 31 % d'attaque axiale contre 75 % dans le cas de LiAlH_4 (14).

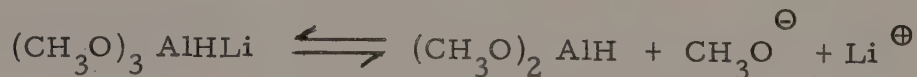
D'autre part, il est important de noter que ce réducteur présente de nombreuses analogies avec l'hydruure d'aluminium AlH_3 .

- réduction 1,2 de la cyclopentènone très favorisée (90 % pour LTMA ; 90,5 % pour AlH_3),
- réduction facile des amides tertiaires en amines (20).

Pour expliquer ces résultats, BEC et HUET (21) ont proposé pour LTMA une structure diméthoxy voisine de celle de AlH_3 résultant de l'équation :

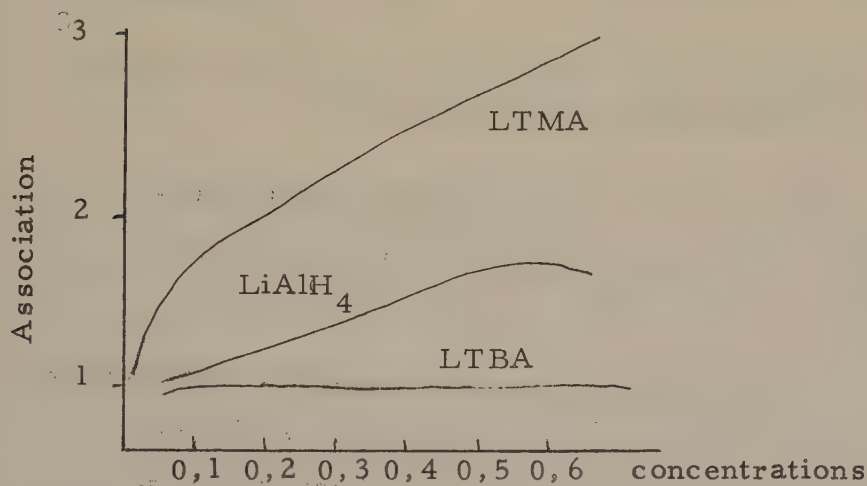


ou résultant de l'équilibre suivant :



Les propriétés remarquables de cet hydrure peuvent également être expliquées par des effets purement stériques. En effet, ASHBY et Coll. (5, 6) ont montré par des mesures ébullioscopiques, que, si en solution étherée LTBA était sous forme mono-

mère quelle que soit la concentration, LTMA, par contre, était sous forme très associée, le degré d'association étant égal à 3 à la concentration 0,5 M :



Association des trialcoxyaluminohydrures dans le THF

Par conséquent, le triméthoxyaluminohydrure de lithium est en fait un réducteur beaucoup plus volumineux que le tritertiobutoxyaluminohydrure et attaquera donc la face la moins encombrée d'une cyclohexanone. De plus, ASHBY et Coll. (5) ont encore montré que, à concentration très faible (0,01 M), lorsque le degré d'association devient voisin de 1, les propriétés réductrices de LTMA deviennent très semblables à celles de LiAlH₄ et LTBA.

Pour tenter de confirmer ce résultat, nous avons voulu réduire la méthyl-2 cyclohexanone pure, sans solvant, par LiAlH₄ solide. Le réducteur devrait donc être très encombré et une attaque équatoriale prépondérante est attendue. Nous avons obtenu le résultat suivant :

- une réactivité très faible (environ 5 % seulement d'alcools après hydrolyse). On notera que MAYET et Coll. (22) avaient déjà prévu que la réactivité de LiAlH_4 devait varier en sens inverse du degré d'association.

- une stéréochimie strictement équivalente à celle obtenue quand la réaction a lieu en milieu solvant.

Nous pensons donc que l'association plus ou moins grande du réducteur, bien qu'elle joue un rôle dans la stéréochimie des réductions, n'en est pas le facteur déterminant.

Nous avons voulu vérifier que les propriétés réductrices bien particulières du LTMA ne provenaient pas de l'action de ce réducteur selon un mécanisme réactionnel tout à fait différent de celui des autres hydrures. Nous avons en effet envisagé un mécanisme de réduction du type Meerwein-Pondorff-Verley. Dans ce cas, l'atome d'hydrogène réducteur ne serait pas celui qui est lié à l'aluminium, mais un de ceux des groupes méthyles.

Nous avons donc réduit la méthyl-2 cyclohexanone par le triméthoxyaluminodeutérure de lithium. Nous avons obtenu le résultat suivant :

- la stéréochimie de la réduction est identique à celle obtenue quand on emploie le LTMA,

- le mélange d'alcools isomères présente :

- . Une bande d'absorption infrarouge à 2100 cm^{-1} imputable à une liaison C-D ,

- . Un spectre de masse dont le pic parent est à 115 (présence d'un atome de deutérium). D'autre part, on n'observe aucun pic à 114 qui aurait indiqué la présence d'un alcool non deutérié.

Notre hypothèse d'une réaction de type Meerwein-Pondorff-Verley est à rejeter, et il semble bien que le mécanisme de réduction par LTMA soit le mécanisme de réduction classique des hydrures de cette série.

6°) Structure du trithiométhylaluminohydrure.

La structure de cet hydrure n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée. Nous pensons pouvoir lui attribuer la structure suivante :



car nous avons pu mettre en évidence la présence de l'entité $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ dans le milieu réactionnel lors de la réduction de la chalcone.

En effet, à côté des produits de réduction 1-2 et 1-4 attendus, nous avons obtenu des produits d'addition de $\text{CH}_3\text{-S}$ sur la double liaison :



IV - ETUDE SPECTRALE DES REDUCTEURS

1°) Etude par Infrarouge

Si l'étude infrarouge de l'aluminohydrure de lithium a été entreprise par de nombreux auteurs, celle de ses dérivés n'a par contre été que rarement abordée.

Nous avons tracé les spectres infrarouges de quelques uns des réducteurs que nous avons précédemment décrits, sur un appareil PERKIN-ELMER 337. Les hydrures étaient en solution environ 0,6 M dans le THF et les cellules utilisées étaient en chlorure de sodium, et avaient une épaisseur de 0,1 mm.

Le tableau III rassemble les résultats que nous avons obtenus, ainsi que quelques données de la littérature.

Pour l'aluminohydrure de lithium, nous avons retrouvé les résultats de SHIRK et SHRIVER (4), c'est-à-dire une bande large à 1690 cm^{-1} (1693 pour SHIRK et Coll.) plus un épaulement à 1650 cm^{-1} (1652 pour les auteurs précédents), cette bande étant attribuable à une vibration d'élongation de la liaison Al-H. Signalons que cette vibration apparaît à fréquence plus élevée si le solvant est l'éther (1740 cm^{-1} : 4,23) cette différence étant due à l'association LiAlH_4 -solvant beaucoup moins importante dans le cas de l'éther.

Le spectre infrarouge de l'hydrure d'aluminium n'avait pas été décrit à notre connaissance. Il se compose d'une bande large centrée à 1745 cm^{-1} et d'un léger épaulement à 1850 cm^{-1} . Nous attribuerons naturellement cette bande à l'élongation des liaisons Al-H. La présence de l'épaulement à 1850 cm^{-1} semble indiquer que l'on n'a pas une seule espèce en solution, mais soit un mélange de monomère et de polymères soit à une entité plus ou moins solvatée.

TABLEAU III

Absorption infrarouge de quelques hydrures

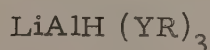
(Solvant : THF ; Concentration : 0,6 M ; Epaisseur cellule : 0,1 mm)

Réducteurs	Bandes d'absorption (cm ⁻¹)	Al-H	Importance	Réf.
L A H	1690	Bande large	~ 60 %	*
	1650	Epaulement	~ 40 %	
	1690	Bande large	"	6
	1693	Bande large		4
	1652	Epaulement		
AlH ₃	1745	Bande large	faible	*
	1850	Epaulement		
L T M A	1690			6
L T B A	1765	Bande fine	-	*
	1760			6
LAH+3(C ₆ H ₅) ₃ COH	1775	Bande large	-	*
LAH + 3 CH ₃ SH	1752	Bande large	~ 65 %	*
	1835	Bande large	~ 35 %	
LAH + 3 tBuSH	1760	Bande fine	-	*

* ce travail

Les seuls travaux concernant les propriétés spectrales infrarouge des alcoxyaluminohydrures de lithium sont dus à ASHBY et coll. (6) (spectres dans le THF) et à HILAL ABDEL KADER (23) (spectres dans l'éther, et à l'état solide). Le spectre de LTBA dans le THF a déjà été décrit (6) comme se composant d'une bande unique centrée à 1760 cm^{-1} . Nous avons confirmé ce résultat (1765 cm^{-1}), et nous avons obtenu pour le tri(triphényl méthoxy) aluminohydrure de lithium un spectre très semblable, se composant d'une seule bande centrée à 1775 cm^{-1} , mais plus large que celle de LTBA.

D'autre part, le spectre du trithioterbutyl aluminohydrure de lithium est très semblable à celui des deux hydrures précédents : une seule bande assez fine centrée à 1760 cm^{-1} . Ces résultats semblent bien confirmer pour tous ces hydrures une identité de structure de type



Nous avons enfin étudié le spectre de l'aluminohydrure de lithium modifié par trois moles de méthylthiol. Ce spectre se compose de deux bandes assez bien séparées, l'une à 1752 cm^{-1} représentant environ 65 % de l'ensemble, l'autre à 1835 cm^{-1} .

Par analogie avec les résultats ci-dessus, nous attribuons la bande à 1752 cm^{-1} à l'élongation de la liaison Al-H de $\text{LiAlH(SCH}_3)_3$, et par conséquent nous attribuerons la bande à 1835 cm^{-1} à l'élongation de la liaison Al-H de $\text{AlH (SCH}_3)_2$. Signalons à l'appui de cette attribution les travaux de ASHBY et Coll. (5) montrant que l'élongation de la liaison Al-H de AlH(OtBu)_2 apparaît à 1860 cm^{-1} , c'est-à-dire à longueur d'onde plus élevée que l'élongation de cette liaison dans $\text{AlH(OtBu)}_3\text{Li}$ (1760). Le spectre infrarouge de cet hydrure s'interprète donc bien en admettant la structure équilibrée que nous avons postulée.

2°) Etude par Résonance Magnétique Nucléaire de l'Aluminium.

A notre connaissance, seul l'aluminohydruure de lithium a fait l'objet d'une étude par résonance magnétique nucléaire de l'aluminium 27. Si les déplacements chimiques relevés par O'REILLY (25) et HARAGUCHI et Coll. (26) concordent (respectivement - 103 et - 100 ppm par rapport au cation Al^{3+} hexasolvaté), une différence apparaît quant à la valeur de la constante de couplage $J_{\text{Al-H}}$. En effet, O'REILLY (25) relève une valeur de 110 Hz si le solvant est l'éther, alors que HARAGUCHI et Coll. (26) n'observent aucun couplage dans le même solvant.

Plus récemment, HERMANEK et Coll. (24) opérant sur un spectrophotomètre expérimental obtiennent pour LiAlH_4 en solution dans le THF un déplacement chimique de - 98 ppm et une constante de couplage $J_{\text{Al-H}}$ de 172 Hz. Ces auteurs mentionnent également dans leur travail le résultat obtenu par KLEINSCHMIDT (80) : $J_{\text{Al-H}} = 173$ Hz dans le THF, alors qu'aucun couplage n'est observé dans l'éther.

Nous avons repris l'étude de l'aluminohydruure de lithium, et nous avons entrepris celle de l'hydruure d'aluminium et de dérivés du type $\text{LiAlH}(\text{YR})_3$ avec $\text{Y} = \text{O}$ ou S et $\text{R} = \text{Me}$ ou tBu .

Les spectres ont été tracés, soit en bande large, soit en haute résolution. Les déplacements chimiques ont été mesurés à partir du signal donné par $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$, avec une précision de ± 10 ppm, en bande large et ± 3 ppm en haute résolution. Les constantes de couplage sont données à ± 10 Hz. Les largeurs de raies sont mesurées à mi-hauteur en haute résolution avec une précision de 0,04 gauss et à partir de l'écart Δ

entre les deux pics de la dérivée du signal d'absorption en bande large (81). La largeur à mi-hauteur du pic d'absorption a alors pour expression $L = \Delta \sqrt{3}$ et la précision est estimée à 0,04 gauss.

Les largeurs de raies mesurées en bande large sont toujours plus élevées que celles mesurées en haute résolution par suite de l'élargissement dû à l'inhomogénéité du champ et de la forte modulation nécessaire à l'observation du signal.

Tous les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau IV.

Les paramètres trouvés pour LAH sont en accord avec ceux précédemment obtenus par HERMANEK (24) et KLEINSCHMIDT (80) le signal est un quintuplet bien résolu. Ce résultat est facilement interprétable en considérant la symétrie tétraédrique de cette structure qui annule le gradient de champ électrique moléculaire et allonge de ce fait le temps de relaxation dû au moment quadripolaire. Les raies deviennent alors beaucoup plus fines que pour les dérivés moins symétriques.

Dans le cas de l'hydrure d'aluminium, le signal est essentiellement fonction du mode de préparation de l'hydrure. Si l'hydrure est préparé par action de l'acide sulfurique 100 % sur LAH (75) le déplacement chimique est faible (-65 ppm) et le signal est très large : en effet, en bande large nous avons été obligés d'accumuler pendant plusieurs heures pour le faire apparaître, alors que, en haute résolution nous n'avons pu l'obtenir, l'accumulation de longue durée n'étant pas possible dans les conditions de travail (voir Partie Expérimentale). Par contre, si l'hydrure d'aluminium est préparé selon FINHOLT et Coll. (82), par action de AlCl_3 sur LAH, le déplacement

TABLEAU IV
Paramètres RMN²⁷ Al de quelques hydrides

Conditions : Solvant : THF ; Concentration : 0,95-1 M

Réducteurs	Spectre en bande large		Spectre à haute résolution			
	δ en ppm à ± 10 ppm	largeur à mi- hauteur en gauss $\pm 0,04$	δ en ppm à ± 3 ppm	Forme du signal	largeur à mi- hauteur en gauss $\pm 0,03$	J_{Al-H} (Hz)
$LiAlH_4$ (LAH)	- 96	0,48	- 98	quintuplet	0,42	170
AlH_3 (LAH + H_2SO_4)	- 65	3,00 *		absence de signal		
AlH_3 (LAH + $AlCl_3$)			- 115	vague très large	0,93	
$LiAlH_4 + 3CH_3OH$ (LTMA)	- 100	0,65	- 98	doublet mal résolu	0,55	180
$LiAlH_4 + 3 tBuOH$ (LTBA)	- 58	0,61	- 51 - 68	Deux pics mal séparés	0,46 * non mesurable	
$LiAlH_4 + 3 CH_3SH$			- 146	doublet mal résolu	0,58	185
$LiAlH_4 + 3 tBuSH$			- 131	vague très large	1,15	

* précision plus faible

chimique est important (-115 ppm) et le signal bien que large, peut être obtenu sans accumulation.

Nous pensons que, dans le premier cas, nous avons effectivement l'entité AlH_3 dont la planéité et la symétrie trigonale expliqueraient la largeur du signal ; la précipitation du sulfate de lithium au cours de la préparation exclut la présence de l'anion SO_4^{2-} au sein de la phase liquide, susceptible de se combiner à l'entité neutre AlH_3 .

Dans le deuxième cas au contraire, le chlorure de lithium formé lors de la préparation ne précipite pas, et reste donc disponible pour venir se combiner à AlH_3 . Nous pensons être en fait en présence d'une entité tétraédrique du type $\text{Li}^+ [\text{AlH}_3\text{Cl}]^-$, ce qui expliquerait le signal moins large que celui de AlH_3 , mais plus large toutefois que celui de AlH_4^- du fait de la non-identité de tous les substituants.

Les déplacements chimiques obtenus pour les hydrures de type $\text{LiAlH}(\text{YR})_3$ permettent de faire les deux constatations suivantes :

- le soufre déblinde plus l'aluminium que ne le fait l'oxygène,
- un groupement méthyle déblinde plus l'aluminium que ne le fait un groupement tertibutyle.

Le spectre obtenu pour LTBA se compose de deux vagues à - 51 ppm et - 68 ppm en haute résolution, le spectre en bande large ne comportant qu'une vague moyenne à - 58 ppm, ce qui semble en désaccord avec la structure habituellement admise pour cet hydrure.

Enfin, il faut remarquer que la valeur de la constante de couplage $J_{\text{Al-H}}$ varie peu d'un hydrure à l'autre ; dans tous les cas où nous avons pu la mesurer, nous avons trouvé des valeurs comprises entre 170 et 185 Hz.

V - REACTIVITE CHIMIQUE DES REDUCTEURS -

1°) Réduction des cétones.

Nous avons engagé les réducteurs précédemment décrits avec un certain nombre de cyclohexanones et d' α -énones. Les rendements de réduction obtenus sont indiqués dans le tableau V. La stéréosélectivité et la régiosélectivité des réductions seront discutés dans les chapitres suivants.

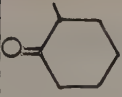
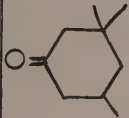
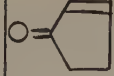
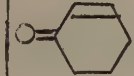
Les hydrures que nous avons synthétisés se sont montrés dans l'ensemble de bons réducteurs des cyclohexanones et des α -énones. Il faut noter cependant les rendements assez faibles obtenus avec le tri(diméthyl-2,2 propanoxy) aluminohydrure de lithium. Les dérivés soufrés montrent une réactivité tout à fait comparable à leurs homologues oxygénés, les rendements obtenus avec le trithiotertiobutyl aluminohydrure étant un peu plus faibles que ceux obtenus avec le trithiométhylaluminohydrure, ceci étant certainement dû à l'encombrement stérique plus important du premier réducteur qui gêne l'approche de la cétone.

TABLEAU V

Rendements de réduction des cétones par les hydrures

(Conditions : solvant THF ; température 0°C ; temps 1 heure)

Concentration hydrure 0,6-0,8 M - Concentration cétones 1,2-1,4 M ; Rapport hydrure/cétone : stoechiométrique

Cétones Réducteurs						Chalcone	
						Normale	Inverse
LAH + 3 adamantol	71	95	78	92			
LAH + 3 méthylnorbornéol	91	95		87			
LAH + 3 (C ₆ H ₅) ₃ COH	74	72		96			
LAH + 3 triméthyl-2,3,4 pentanol-3	65	58					
LAH + 3 néopentylalcool	35	32		72			
LAH + 3 méthylthiol	99	98	98	98	91		
LAH + 3 t. butylthiol	95	90	95	95	95	79	58
L T M A	85			100	99	50	61
L T B A	93			99	97	85	88

Il faut également remarquer que les rendements obtenus lors de la réduction de la chalcone sont moins élevés que ceux obtenus lors de la réduction des autres α -énones. Ici encore nous pensons que l'encombrement plus grand des positions 2 et 4 de cette cétone sont la cause de ce phénomène.

2°) Réduction de l'oxyde de styrène.

Il est connu que la réduction de l'oxyde de styrène par les hydrures conduit principalement à l'alcool secondaire, avec des rendements très variables, LiAlH_4 et AlH_3 donnant des rendements quantitatifs à 0°C au bout d'une heure de réaction, LTMA et surtout LTBA se montrant beaucoup moins réactifs. Nous avons engagé les deux dérivés soufrés de LiAlH_4 précédemment décrits avec cet époxyde. Le tableau VI rassemble les résultats obtenus ainsi que les données de la littérature.

TABLEAU VI

Réduction de l'oxyde de styrène

Conditions : solvant THF, température 0°C, temps 1 heure

Concentrations hydrure 0,6-0,8 M, oxyde de styrène $\sim$ 1 M

Rapport hydrure/oxyde = 4

Réducteurs	Rendement	% alcool secondaire	Réf.
LAH	100	96	17
AlH_3 (LAH + H_2SO_4)	100	74	20
LTMA		99	27
LTBA	9	100	18
LAH + 3 CH_3SH	100	100	*
LAH + 3 tBu SH	100	100	*

* ce travail

Les deux hydrures dérivés de thiols conduisent de façon très sélective à l'alcool secondaire et de plus les rendements sont quantitatifs, alors que leurs homologues oxygénés sont beaucoup moins réactifs.

3°) Réduction du N.N diméthyl benzamide

Le tableau VII rassemble les résultats obtenus lors de la réduction du diméthylbenzamide par quelques hydrures, le seul produit de réduction obtenu étant la diméthylbenzylamine :

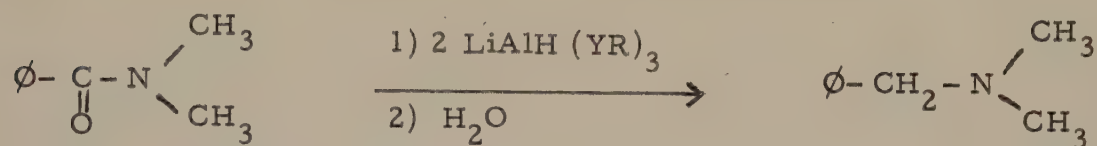


TABLEAU VII

Réduction du diméthylbenzamide

Conditions : Solvant THF ; température 0°C ; temps 1 heure

Concentrations hydrure 0,6-0,8 M ; diméthylbenzamide 0,4 M

Réducteurs	Rapport équivalent hydrure/amide	Rendement	Réf.
LAH	4	30	*
AlH_3 (LAH + H_2SO_4)	2,5	100	20
LTMA	4	100	27
LTBA	4	0	18
LAH + 3 CH_3SH	4	70	*
LAH + 3 tBuSH	4	0	*

* ce travail

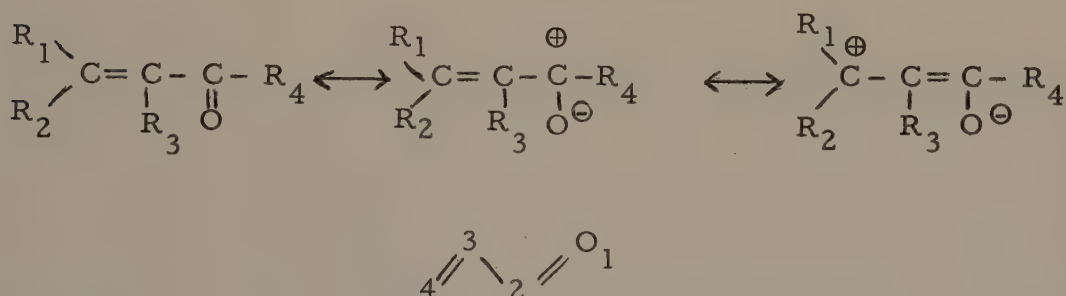
On remarquera donc que l'aluminohydrure de lithium, modifié par le tertiobutylthiol, ou par le tertiobutanol, est inerte vis à vis du N. N diméthylbenzamide, alors que s'il est modifié par le méthanol, ou par le méthylthiol il devient très réactif.

DEUXIEME CHAPITRE

REGIOSELECTIVITE DE LA REDUCTION PAR LES
DERIVES TRISUBSTITUES DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM

I - INTRODUCTION : PRODUITS DE LA REACTION -

Les α -énones sont des réactifs ambivalents, c'est-à-dire possédant deux sites réactionnels. En effet, si l'on considère les structures limites de résonance, il apparaît que les réactifs nucléophiles pourront s'additionner, soit sur le carbone du carbonyle (addition 1-2), soit sur le carbone en β (addition 1-4).

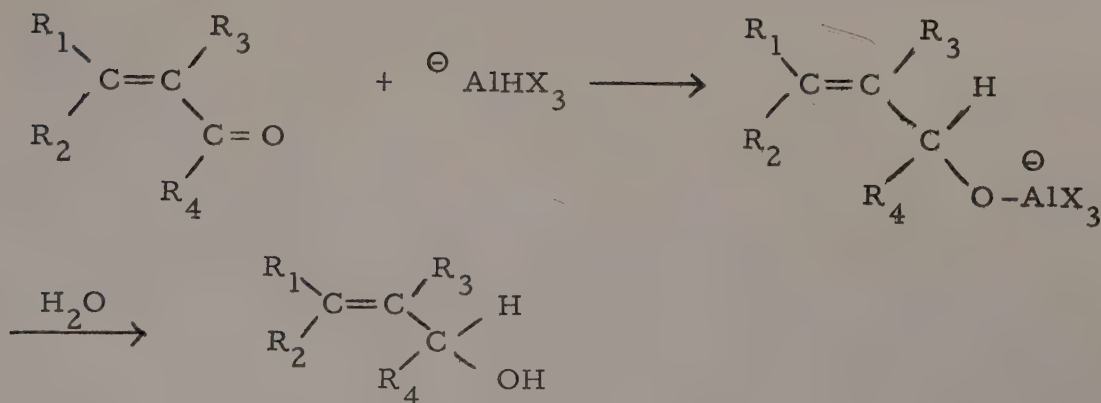


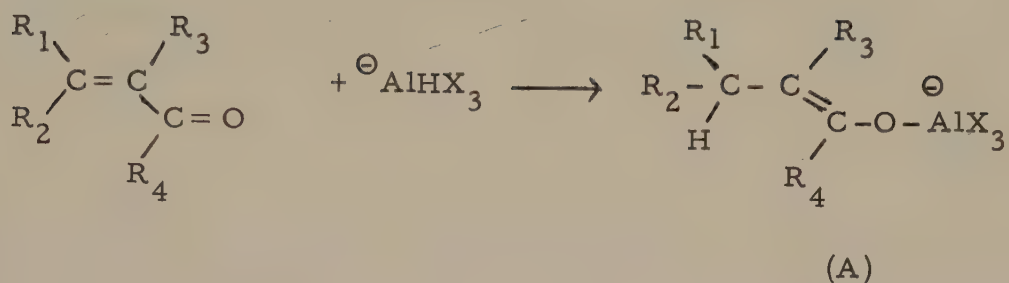
Dans le cas de la réduction par les hydrures (attaque nucléophile de H^-) trois produits peuvent être obtenus :

- l'alcool insaturé résultant d'une attaque 1-2
- la cétone et l'alcool saturés résultant d'une attaque 1-4.

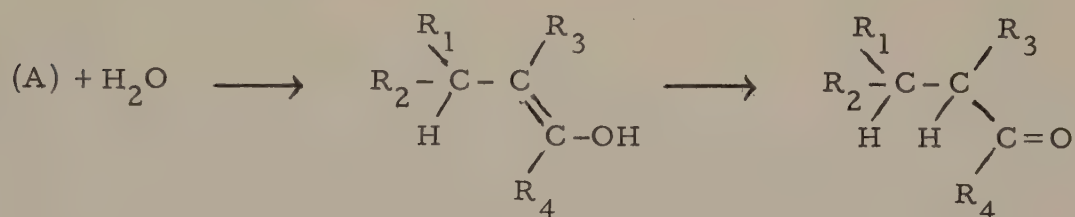
Si l'hydrure utilisé est de type $Li^{\oplus} Al^{\ominus} HX_3$ (avec $X = H, OR$ ou SR), le schéma réactionnel est le suivant :

addition 1-2

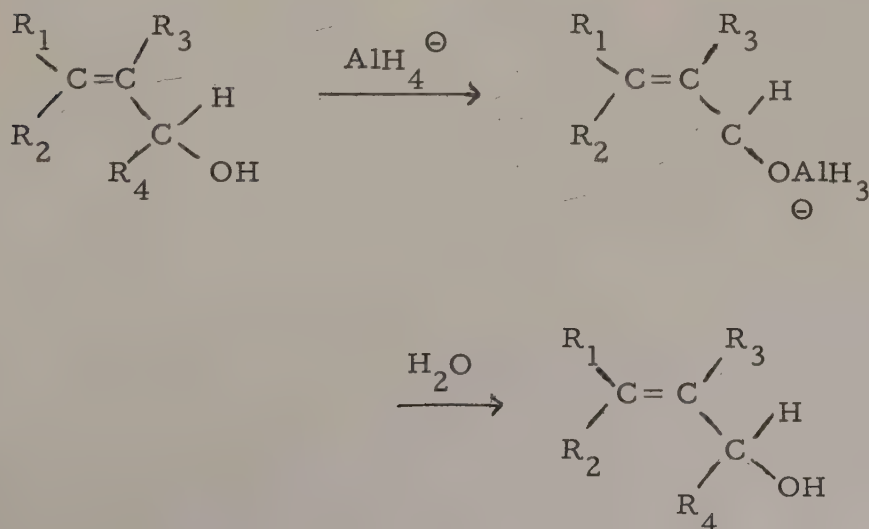


Addition 1-4

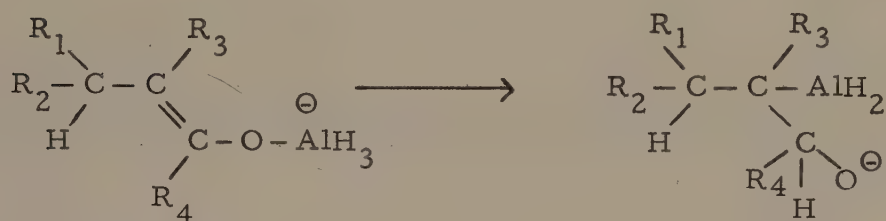
L'intermédiaire A conduit par hydrolyse à un énol, puis à la cétone saturée



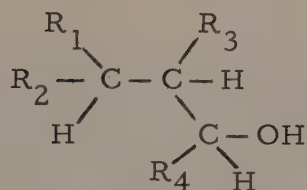
Si le mode de formation de ces deux produits est maintenant bien établi, le mécanisme d'obtention de l'alcool saturé est par contre plus incertain. Dans la plupart des cas, il a été montré que ce produit provenait bien d'une addition 1-4, les alcools insaturés étant généralement stables en milieu réducteur :



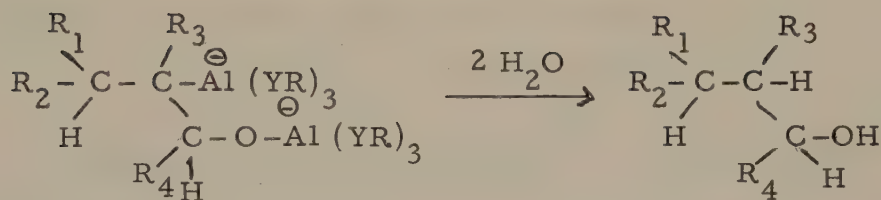
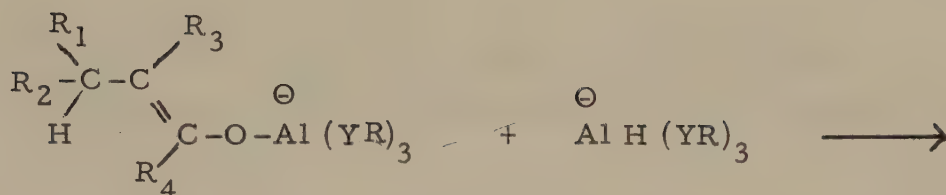
Nous admettrons le schéma proposé par DILLING et Coll. (28) dans le cas de la réduction par LiAlH_4 . Ces auteurs admettent le transfert de " AlH_2 " de l'oxygène à la position 3 à partir de l'intermédiaire A.



L'hydrolyse conduit alors à l'alcool saturé



Dans le cas de la réduction par les trialcoxy ou les tri-thioalkylaluminohydrures, le transfert d'un ion H^- de l'aluminium à la position 2 ne peut évidemment se faire de façon intramoléculaire. Nous admettrons donc qu'il y a attaque de la double liaison par une nouvelle molécule de réducteur :



II - ETUDE THEORIQUE DE L'ORIENTATION DES ATTAQUES NUCLEOPHILES SUR LES α -ENONES -

1°) Comparaison des positions 2 et 4 d'une α -énone.

a) Théorie HSAB :

Les additions nucléophiles sur les carbonyles conjugués étant généralement ioniques, peuvent être considérées comme des réactions acide-base au sens de PEARSON (29). Etant donné qu'il n'est pas possible de différencier les carbones C_2 et C_4 par leur acidité, il a été postulé (30) que la mollesse des réactifs devait avoir un rôle dans l'orientation 1-2 ou 1-4 de l'addition, à côté des facteurs coulombiens et stériques.

Les hypothèses nécessaires à l'application de la théorie de Pearson sont les suivantes :

- dans une α -énone, le carbone 4 est plus mou que le carbone 2. A quelques exceptions près, sur une centaine d'exemples calculés (31), cela est vrai.

- Si l'on représente le nucléophile attaquant par $A^{+\delta} - B^{-\delta}$ (par exemple dans le cas d'un réactif de Grignard $A = \text{MgX}$ et $B = \text{alkyl ou aryl}$), il sera d'autant plus mou (dur) que la liaison A-B sera plus covalente (ionique).

L'application de la théorie de Pearson à l'attaque des α -énones par différents nucléophiles a permis d'interpréter bien des résultats, que le nucléophile soit un organométallique (30), un cyanure (30), un énolate magnésien (33), ou un anion phosphanate (32).

Dans le cas de la réduction par les hydrures métalliques, l'examen des résultats de la littérature (34) montre encore que la dureté ou la mollesse des différentes espèces engagées est un facteur important agissant sur la régiosélectivité.

b) Théorie des perturbations :

La perturbation causée par l'interaction d'un nucléophile et d'un substrat tel qu'une α -énone provoque un changement d'énergie du système. Cette énergie de perturbation peut s'écrire sous la forme simplifiée suivante (32, 53)

$$E_p = k_1 q_r q_s + \sum_{\text{occ } m} \sum_{\text{inocc } n} \left[\frac{2 (c_r^m)^2 (c_s^n)^2 \beta^2}{E_m^x - E_n^x} \right] + \Delta E_{\text{sol.}}$$

où q_r et q_s sont les charges portées par les atomes c_r et c_s qui vont se lier.

c_r^m et c_s^n sont les coefficients des atomes c_r et c_s dans l'orbitale vacante la plus basse (LUMO) de l'énone d'énergie E_m^x et la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile d'énergie E_n^x

et où k_1 et β sont des paramètres dépendants des conditions réactionnelles.

Le premier terme représente l'interaction de charges nettes, le second représentant l'interaction d'une liaison covalente. Si la vitesse de la réaction dépend principalement du premier terme, celle-ci est dite sous contrôle de charges alors que si c'est le second terme qui prédomine la réaction est dite sous contrôle frontalier,

Lors de la réaction d'un nucléophile sur une α -énone, le contrôle frontalier sera d'autant plus important que le niveau de l'orbitale π^* du carbonyle (LUMO) sera de basse énergie ou que l'orbitale la plus haute occupée du nucléophile (HOMO) sera de niveau énergétique élevé : c'est-à-dire que le contrôle frontalier sera d'autant plus important que la différence de niveaux énergétiques des LUMO et HOMO sera faible (32).

En ce qui concerne les α -énones, les réactions sous contrôle de charge conduisent aux produits d'addition 1-2 alors que sous contrôle frontalier elles conduisent aux produits d'addition 1-4. DESCHAMPS et Coll. (32) ont pu ainsi interpréter les résultats obtenus lors de l'addition d'anions phosphonates sur la benzylidèneacétone, à condition de s'assurer que les produits de la réaction sont bien les produits cinétiques et non les produits thermodynamiques.

Il est important de noter que la théorie HSAB et la théorie des perturbations sont en fait analogues, la seconde étant une justification théorique de la première, beaucoup plus empirique.

2°) Comparaison des α -énones entre elles.

Pour une attaque nucléophile sur le carbone 2 ou le carbone 4 d'une α -énone, le deuxième terme de l'énergie de perturbation prend les valeurs suivantes :

$$\sum_{\substack{m \\ \text{occ.}}} \sum_{\substack{n \\ \text{inocc.}}} \left[\frac{2 (c_2^m)^2 (c_s^n)^2 \beta^2}{E_m^x - E_n^x} \right] \quad \text{pour le carbone 2}$$

$$\sum_{\substack{m \\ \text{occ.}}} \sum_{\substack{n \\ \text{inocc.}}} \left[\frac{2 (c_4^m)^2 (c_s^n)^2 \beta^2}{E_m^x - E_n^x} \right] \quad \text{pour le carbone 4}$$

Les cétones étudiées (cyclopentènone, cyclohexènone, chalcone) ont été calculées par la méthode AB-INITIO STO 3G par NGUYEN TRONG ANH et Coll. (31). Les valeurs trouvées pour les coefficients des deux α -énones cycliques sont les suivantes :

<u>Cyclopentènone</u>	$c_2^m = 0,5135117$
	$c_4^m = 0,6357197$
	$E_m^x = 0,2185361$

<u>Cyclohexènone</u>	$c_2^m = 0,4828318$
	$c_4^m = 0,6481927$
	$E_m^x = 0,2291541$

Le calcul montre également que B.V. de la cyclopentènone a une énergie inférieure de 6,9 kcal à celle de la cyclohexènone. Dans le calcul de l'énergie d'interaction, lorsque l'on compare les deux cétones, la variation du dénominateur est beaucoup plus importante que celle du numérateur, et c'est ce terme qui prédomine.

Le calcul de l'énergie d'interaction d'un doublet d'énergie variable avec les deux atomes C_4 de ces cétones a également été fait (31) : on trouve que l'interaction avec le carbone C_4 de la cyclopentènone est toujours la plus forte. Par conséquent, si les seuls facteurs orbitaux sont en cause, il est plus facile de faire l'addition

1-4 sur la cyclopentènone que sur la cyclohexènone. Or, il ne semble pas y avoir d'encombrement stérique plus important sur le carbone 4 que sur le carbone 2, et par conséquent, les facteurs orbitaux doivent être les plus importants.

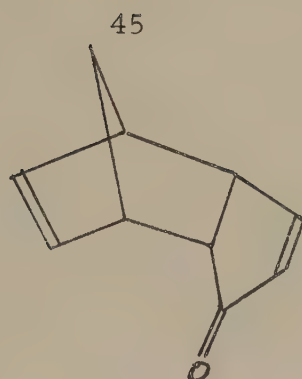
Les mêmes calculs ont été faits sur le chalcone, et les résultats trouvés montrent que l'addition 1-4 doit être encore plus favorisée que sur les 2 énonés cycliques étudiées. Cependant, dans ce cas, l'examen des modèles moléculaires semble montrer que la position 4 est stériquement plus encombrée que la position 2, ce qui pourrait expliquer certaines réductions anormales de cette cétone.

III - REDUCTION DE LA CYCLOPENTENONE ET DE LA CYCLOHEXENONE -

1°) Etude bibliographique de la réduction des cyclopenténones et des cyclohexénones.

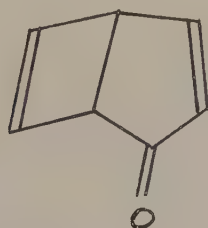
La réduction des cyclopenténones et des cyclohexénones par les hydrures métalliques a fait l'objet de nombreux travaux. Cependant, la variété des conditions opératoires utilisées fait que les résultats obtenus sont difficilement comparables. Nous allons signaler les travaux, à notre avis, les plus significatifs.

DILLING et Coll. (28) ont entrepris la réduction de l'endotricyclo (5,2,1,0^{2,6}) décadiène-4,8 one-3 :

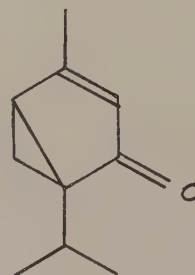


La réduction par LAH (éther) conduit à l'alcool éthylé-
nique de façon majoritaire, tandis que LTBA (éther) donne exclu-
sivement la réduction 1-4 ; AlH_3 (éther) au contraire donne exclusive-
ment la réduction 1-2.

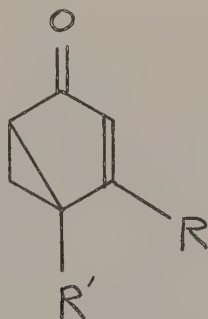
STORY et Coll. (35) lors de la réduction de la cis bicyclo
(3,2,0) heptadiène-3,6 one-2 obtiennent l'attaque 1,2 avec LiAlH_4
(solvant non précisé) et l'attaque 1-4 avec LTBA.



cis bicyclo (3,2,0) heptadiène-3, 6.
one-2



umbellulone

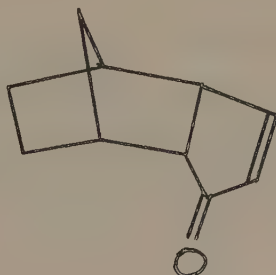


bicyclo(3,1,0)hexène-3 one-2

En réduisant diverses bicyclo (3,1,0) hexène-3 ones-2,
CUEILLE et JULIEN (36) montrent que l'attaque 1-2 est unique si
l'on utilise LiAlH_4 en solution dans l'éther ; de même, lors de la

réduction de l'umbellulone par LiAlH_4 (éther), WHEELER et coll. (37) n'obtiennent que des traces d'attaque 1-4, alors que si le réducteur est LTBA, la cétone saturée devient le produit majoritaire.

Enfin, BROWN et HESS (16) ont réduit par divers hydrures l'endotricyclo (5,2,1,0^{2,6}) décène-4 one-2 et la cyclopentène-2 one elle-même.

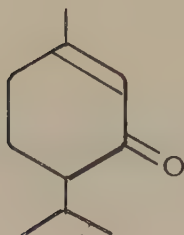


De leur travail, il résulte principalement :

- que dans le cas des réductions par LiAlH_4 l'éther est un solvant conduisant à plus d'attaque 1-2 que le THF,
- que AlH_3 et LTMA sont les hydrures donnant le plus d'attaque 1-2, tandis que c'est LTBA qui conduit le plus à l'attaque 1-4.

En ce qui concerne les cyclohexènones, la réduction 1-2 est très largement majoritaire si le réducteur est LiAlH_4 dans l'éther : 94 % d'attaque 1-2 sur la cyclohexène-2 one selon JOHNSON et Coll. (38). L'attaque 1-4 devient même inexistante dans le cas de la carvénone (39) et des méthyl-3 cyclohexènones (40). Si le réducteur est LTBA dans l'éther, la pipéritone conduit surtout à de l'attaque 1-4 (66 %). Il faut noter cependant que ce pourcentage reste inférieur à celui obtenu sur l'umbellulone (90 %), ces deux cétones ne se différenciant que par la taille du cycle (40).

pipéritone



Les conditions opératoires semblent avoir une grande influence sur la régiosélectivité : STALEY et Coll. (41) en réduisant la diméthyl-5,5 cyclohexène-2 one par LiAlH_4 dans l'éther obtiennent 94 % d'attaque 1-2 si l'excès d'hydrure est de 10 % (0,23 équivalent d'hydrure sur 0,2 mole de cétone) et le temps de réaction de 20 mn, alors que cette attaque n'est que de 50 % si l'excès d'hydrure est de 200 % (0,5 équivalent d'hydrure sur 0,16 mole de cétone) et le temps de réaction de 41 heures.

A notre connaissance, peu de travaux concernent la réduction des cyclohexènones dans le THF. N GUYEN CONG DAHN et Coll. (42) en réduisant des phényl-6 cyclohexène-2 ones obtiennent exclusivement l'attaque 1-2 avec AlH_3 et LTMA, 95 à 98 % d'attaque 1-2 avec LiAlH_4 , et seulement 63 % avec LTBA.

Conclusion de l'étude bibliographique

Des données de la littérature, il résulte que :

- a) la réduction 1-2 est plus favorisée dans l'éther que dans le THF,
- b) les cyclohexènones subissent généralement plus d'attaque 1-2 que les cyclopentènones,
- c) en première approximation, AlH_3 et LTMA sont les hydrures les plus aptes à conduire aux alcools éthyléniques devant LiAlH_4 , alors que LTBA donne toujours beaucoup d'attaque 1-4.

2°) Choix des conditions opératoires.

Solvant

Nous avons toujours effectué nos réductions dans le tétrahydrofuranne. En effet, ce solvant permet de travailler sur des solutions limpides dans la presque totalité des cas, ce que ne permet pas l'éther. De plus, des travaux de réduction sur des dicétones cyclaniques, précédemment entrepris au laboratoire (43), ont montré que les résultats sont beaucoup plus reproductibles dans ce solvant que dans l'éther.

Température

Dans tous nos essais, la température a été maintenue à 0°C. Cette température a été choisie à cause de sa facilité d'obtention et de reproductibilité. L'influence de ce facteur sur la régiosélectivité est encore mal connue.

Mode d'addition

Nous avons choisi le mode d'addition normal, c'est-à-dire que la solution cétonique a été coulée dans la solution d'hydrure. C'est un facteur important de la régiosélectivité car BOTTIN et Coll. (34) ont montré que l'addition inverse favoriserait l'attaque 1-2.

Concentrations

Les concentrations des solutions d'hydrure utilisées sont toujours comprises entre 0,6 et 0,8 M et les concentrations des solutions cétoniques sont de 1,2-1,3 M. D'autre part, le rapport cétone/hydrure est stoechiométrique.

3°) Réduction de la cyclopentènone par le tritertiobutoxy-
aluminohydrure de lithium à basse température.

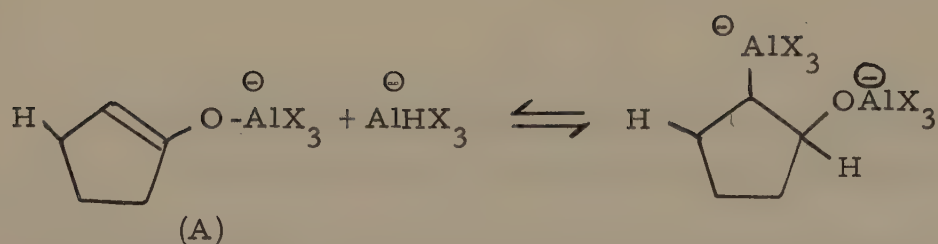
L'interprétation des résultats de réduction des α -énones au moyen du principe de Pearson suppose que les produits de la réaction sont bien les produits cinétiques et non les produits thermodynamiques (32, 44). Pour vérifier que nous étions bien en présence des produits cinétiques, nous avons entrepris la réduction de la cyclopentènone par LTBA à basse température (- 45°C) et en temps limité. Nous avons choisi ce réducteur parce qu'il est moins réactif que LiAlH_4 et que la réaction de réduction est donc plus facile à contrôler. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau VIII.

Deux remarques essentielles sont à faire :

a) le pourcentage d'attaque 1-2 ne varie pas au cours du temps, et nous obtenons un résultat très proche de celui indiqué par BROWN et HESS (16). Nous sommes donc bien en présence des produits cinétiques si l'on arrête la réaction au bout d'une heure.

b) la quantité d'alcool saturé diminue légèrement au cours du temps, mais en aucun cas ne dépasse 20 %, contrairement au 89 % annoncés par BROWN et Coll. Nous n'expliquons d'ailleurs pas le résultat obtenu par ces auteurs, résultat qui nécessiterait 1,90 équivalent d'hydrure par mole de cétone, alors que seul 1 équivalent d'hydrure est engagé.

D'autre part, pour expliquer la régression de l'alcool saturé au profit de la cétone saturée au cours du temps, nous avons envisagé le schéma suivant :



Le dianion conduisant à l'alcool saturé pouvant perdre un anion $\ominus \text{AlX}_3\text{H}$ pour redonner l'intermédiaire A conduisant à la cétone.

TABLEAU VIII

Réduction de la cyclopentènone par LTBA à basse température

(Conditions : température -45°C ; concentration cétone 0,6 M ;
concentration hydrure 0,4 M ; rapport cétone/hydrure = 1
solvant : THF.

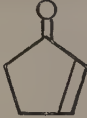
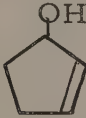
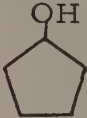
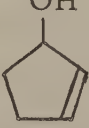
% produits Temps				
30 secondes	65	4	11	20
5 minutes	59	5	20	16
16 minutes	53	5	30	12
1 heure	30	5	54	13
Résultat à température ordinaire (16)				
17 heures	0	0	11	89
Résultat à température ordinaire				
1 heure	2	3	79	18

TABLEAU IX

Réductions de la cyclopentènone par les trialcoxy-
aluminohydrures de lithium

(Conditions : température 0°C ; solvant : THF ; temps : 1 heure,
concentration hydrure $\sim 0,8$ M, concentration
cétone 1 à 1,2 M, rapport molaire hydrure/cétone = 1

Produits Réducteurs	OH 	O 	OH 	Réf.
AlH_3	90	6	4	16
LTMA	90,5	0	9,5	16
LAH + 3 diméthyl-2,2 propanol	85	10	5	*
LAH	14	2,5	83,5	16
LTBA	3	79	18	*
LAH + 3 adamantol	14	62	24	*
LAH + 3 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{COH}$	5	56	39	*
LAH + 3 méthylnorbor- néol	25,5	60,5	14	*
LAH + 3 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	47	47	6	*

* ce travail

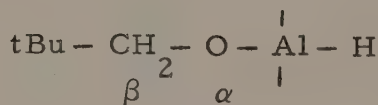
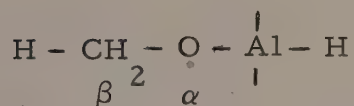
4°) Réduction de la cyclopentènone par
les trialcoxyaluminohydrures de lithium.

Les résultats de la réduction de la cyclopentènone par divers trialcoxyaluminohydrures de lithium sont indiqués dans le tableau IX.

a) Cas des alcools primaires :

Il est connu que LTMA se comporte généralement comme AlH_3 vis à vis des α -énones, et donne plus de réduction 1-2 que LAH. Ceci est dû à l'effet de durcissement obtenu lorsque l'on remplace sur l'atome d'aluminium trois hydrogènes par trois groupements méthoxy, $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$ étant plus dur que $\text{H}^\ominus$ (34).

Si l'on remplace le méthanol par l'alcool néopentylique, on remplace un hydrogène en β de la liaison Al-H par un groupe tertiobutyle :



Or, il est connu que si l'on remplace les trois hydrogènes en β par des groupements méthyles (c'est-à-dire si l'on remplace $\text{CH}_3\text{O}-$ par $\text{tBuO}-$) on rend le réactif plus mou (34). Nous pensons que le remplacement d'un seul hydrogène par un groupement tertiobutyle doit aussi rendre plus mou le réactif, l'effet devant être cependant beaucoup plus faible. C'est bien ce que l'on observe, puisque l'attaque 1-2 reste très largement majoritaire (85 %) mais

légèrement plus faible que dans le cas de LTMA (90 %).

b) Cas des alcools tertiaires :

Seule la réduction de la cyclopentènone par LTBA avait déjà été effectuée (16). Rappelons que nos résultats concordent bien avec ceux de BROWN et Coll. : 3 % de réduction 1-2 contre 0 %.

Dans tous les cas étudiés, l'attaque 1-4 est très majoritaire, contrairement aux résultats obtenus avec les alcools primaires. Ce résultat est normal si l'on sait qu'un groupement alcoxy tertiaire est plus mou qu'un groupement alcoxy primaire.

Tous les trialcoxyaluminohydrures tertiaires étudiés ont donné des résultats voisins de LiAlH_4 . Les sélectivités sont assez variables d'un hydrure à l'autre, les plus spécifiques de l'addition 1-4 étant le tri(triphénylméthoxy) aluminohydrure et le LTBA, tandis que l'hydrure dérivé de l'adamantol et surtout celui dérivé du méthyl-2 norbornéol conduisent à des mélanges relativement riches en cyclopenténol : respectivement 14 % et 25,5 %.

c) Cas de l'éthanol :

Le résultat intermédiaire obtenu pour ce réactif (environ autant d'attaque 1-2 que d'attaque 1-4) est facilement explicable en considérant la structure de cet hydrure, puisqu'il est connu (1c) que coexistent dans la solution les di et triéthoxyaluminohydrures, tandis que l'on observe un précipité de tétraéthoxyaluminate.

5°) Réduction de la cyclopentènone et de la cyclohexènone
par les trithioalkylaluminohydrures de lithium
Comparaison avec leurs homologues oxygénés * .

Le tableau X rassemble les résultats que nous avons obtenus lors de la réduction de la cyclopentènone et de la cyclohexènone par les hydrures de type $\text{LiAlH}(\text{YR})_3$ avec $\text{Y} = \text{O}$ ou S et $\text{R} = \text{Me}$ ou tBu .

a) Influence de Y :

Le soufre étant plus mou que l'oxygène, le remplacement de trois groupes $\text{RO}-$ par des groupes $\text{RS}-$ doit rendre la liaison Al-H plus covalente par effet symbiotique (46). Un hydrure modifié par trois molécules de thiol doit donc se comporter comme un réactif plus mou qu'un hydrure modifié par trois molécules d'alcool et doit donc donner davantage de réduction 1-4.

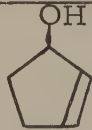
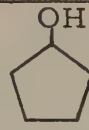
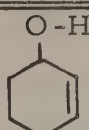
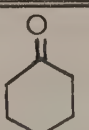
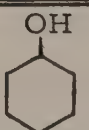
C'est effectivement ce que l'on observe lorsque l'on passe de CH_3OH à CH_3SH ou bien de tBuOH à tBuSH . Par exemple, le pourcentage d'attaque 1-4 sur la cyclopentènone passe de 10 à 95 % lorsque l'on remplace le méthanol par le méthylthiol, tandis que sur la cyclohexènone, il passe de 78 à 95 % lorsque l'on remplace l'alcool tertibutylique par le tertibutylthiol.

* Ce paragraphe a fait l'objet d'une publication aux Tetrahedron Letters (45).

TABLEAU X

 Réductions de la cyclopentènone et de la cyclohexènone
 par les trithioalkylaluminohydrures de lithium
 Comparaison avec leurs homologues oxygénés

(Conditions : température 0°C, solvant THF, temps : 1 heure,
 concentration hydrure : 0,8 M, concentration cétone : 1 à 1,2 M,
 rapport molaire hydrure/cétone = 1

Réducteurs	Produits			Réf.
				
LAH	14	2,5	83,5	16
LTMA	90,5	0	9,5	16
LAH + 3 CH ₃ SH	5	50	45	*
LTBA	3	79	18	*
LAH + 3 tBuSH	0	58	42	*
Réducteurs	Produits			Réf.
				
LAH	78	1	21	*
LTMA	95	0	5	*
LAH + 3 CH ₃ SH	44	17	39	*
LTBA	22	49	29	*
LAH + 3 tBuSH	5	42	53	*

*ce travail

b) Influence de R :

Nous avons montré au paragraphe précédent que le remplacement d'un groupe méthyle par un groupe tertibutyle dans la série des trialcoxyaluminohydrures avait pour effet de rendre plus mou le réactif. Ce résultat est tout à fait général, puisque vis à vis de la cyclohexènone LTBA donne plus d'attaque 1-4 que LTMA (78 % au lieu de 5 %). De même, dans la série des trithioalkylaluminohydrures de lithium, $\text{LiAlH}(\text{StBu})_3$ donne toujours plus d'attaque 1-4 que $\text{LiAlH}(\text{SCH}_3)_3$.

IV - REDUCTION DE LA CHALCONE -

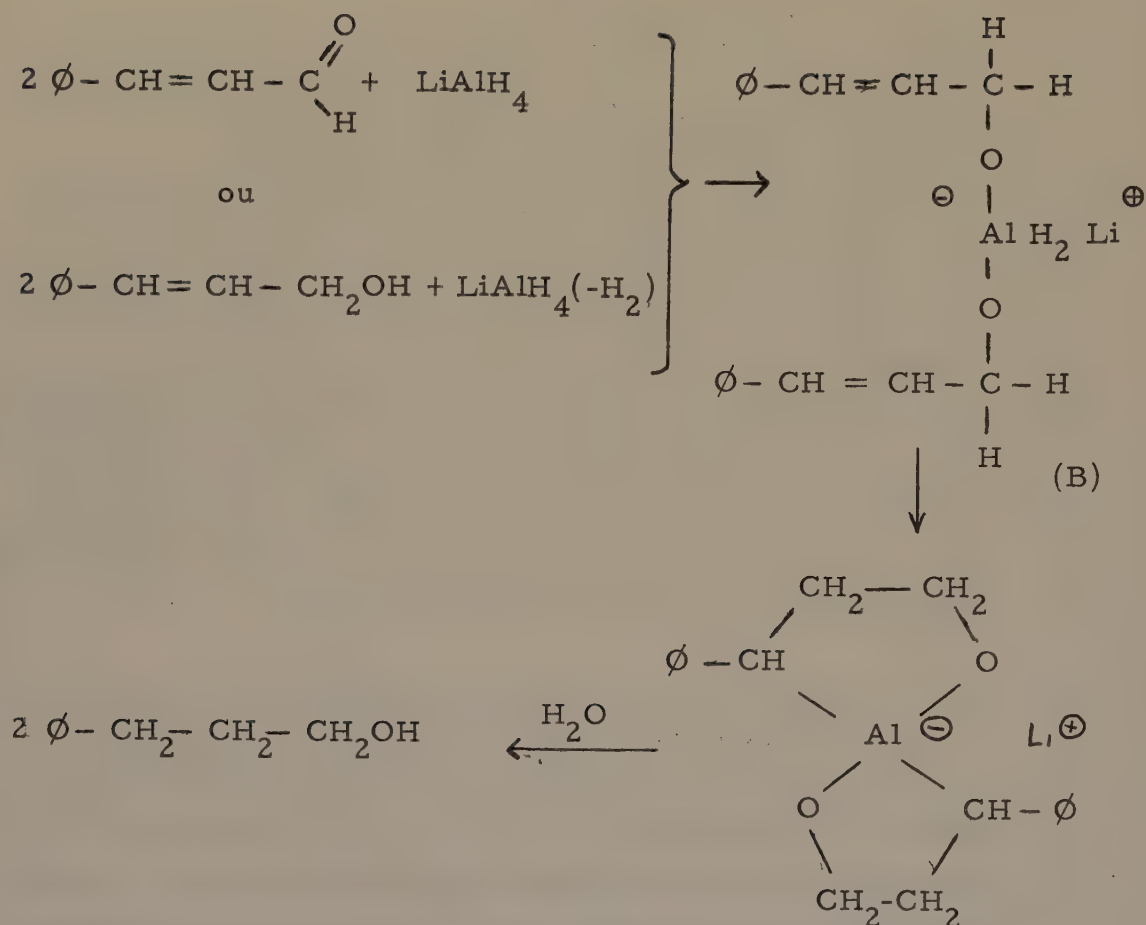
1°) Etude théorique.

La réduction des trans chalcones par les hydrures métalliques a été souvent entreprise. Avec LiAlH_4 les résultats dépendent essentiellement du mode d'addition des réactifs. RONDESTVEDT (47) en réduisant une série de chalcones substituées en 4 et 4' par LiAlH_4 en addition normale obtient essentiellement de l'alcool saturé, alors que sur une série de chalcones analogue, mais en opérant en addition inverse, PEW (48) obtient de hauts rendements en alcool insaturé. De même, la réduction de la chalcone non substituée, dans l'éther à -10°C et en addition inverse conduit à 76 % d'alcool insaturé, accompagné de 10 % de cétone saturée (49).

Cette grande différence de régiosélectivité obtenue selon le mode d'addition peut être expliquée de plusieurs façons :

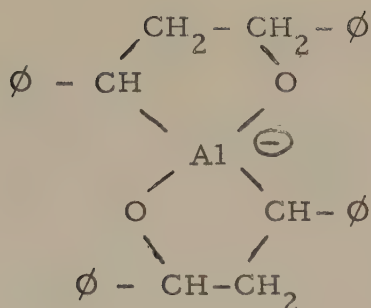
a) Au cours de la réduction par LiAlH_4 les hydrogènes de l'hydrure sont progressivement remplacés par des groupes alcoxy provenant du carbonyle réduit. Le réactif devient de plus en plus dur. Cet effet de durcissement est évidemment accru si dans le mélange réactionnel la concentration en composé carbonylé est supérieure à la concentration en hydrure. En particulier, ceci est réalisé si on travaille en addition inverse (34). L'augmentation du pourcentage d'attaque 1-2 sur la cyclopentènone lorsque l'on passe de l'addition normale (84 %) à l'addition inverse (90 %) en est un exemple (16). Les effets sont cependant généralement de faible amplitude.

b) Nous pensons plutôt que le comportement de la chalcone est semblable à celui de l'aldéhyde cinnamique. HOCHSTEIN et BROWN (50) ont montré que l'alcool saturé obtenu lors de la réduction normale ne provenait pas d'une attaque 1-4, mais d'une attaque de la double liaison ultérieure à une attaque 1-2. Ce mécanisme a été démontré par la réduction de l'alcool cinnamique qui conduit à l'alcool hydrocinnamique. Le processus réactionnel serait donc le suivant :



Dans le cas d'une addition inverse, l'excès de cétone par rapport au réducteur fait que l'intermédiaire (B) réagit de préférence sur deux autres molécules de cétone plutôt que de se réarranger par saturation de la double liaison.

Dans le cas de la chalcone, l'intermédiaire réactionnel serait donc :



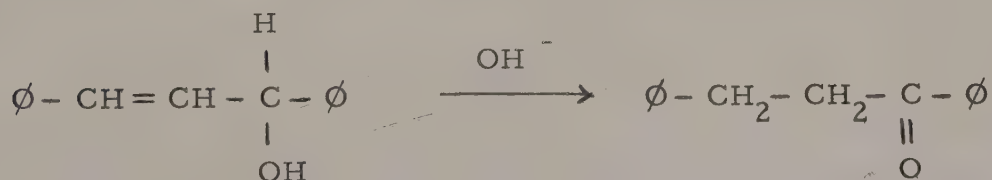
conduisant par hydrolyse à deux molécules d'hydrochalcrol.

A notre connaissance, la seule étude concernant la réduction de la chalcone par les trialcoxyaluminohydrure est due à SOUTHWICK et Coll. (51) qui, en utilisant le LTBA dans le THF à 0°C, isolent par recristallisation 48 % d'alcool insaturé et 30 % de cétone saturée.

2°) Conditions opératoires.

Les conditions opératoires utilisées sont les mêmes que dans le cas de la réduction de la cyclopentènone et de la cyclohexènone. Cependant, nous avons employé des solutions cétoniques plus diluées (0,4 M) et nous avons étudié systématiquement les additions normale et inverse.

D'autre part, les hydrolyses ont dû être conduites avec beaucoup de soin. En effet, il est connu (52) que l'alcool insaturé, en milieu basique, peut s'isomériser en cétone saturée :



Nous avons observé que si nous hydrolysions simplement par de l'eau, ce qui conduit à un milieu basique, les résultats de l'analyse étaient variables au cours du temps, et que nous obtenions de plus en plus de produits de réduction 1-4. Nous avons donc effectué nos hydrolyses par l'acide sulfurique dilué, de manière à obtenir un milieu juste neutre en fin d'expérience. Dans ces conditions, l'isomérisation du chalcol en hydrochalcone ne se produit pas, et les analyses sont reproductibles au cours du temps. De plus, nous avons vérifié que si l'on traite le chalcol par LTBA dans les conditions habituelles de réduction de la chalcone, on retrouve ce produit inchangé après hydrolyse, même si on ne procède à l'analyse que trois jours plus tard.

3°) Résultats et Discussion

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XI.

Comparaison des additions normale et inverse :

Nous avons confirmé les résultats de la littérature en ce qui concerne la réduction par LiAlH_4 . En addition normale, on obtient très peu d'alcool insaturé (2 %), le produit majoritaire, identifié par son spectre de RMN étant l'alcool saturé. En addition inverse, l'attaque 1-2 est majoritaire, mais le pourcentage obtenu (63 %) est cependant moins important que celui indiqué par WASSERMAN et Coll. (49). Nous attribuons ce fait au solvant puisque nous avons travaillé dans le THF, alors que le résultat précédent provient d'une réduction effectuée dans l'éther.

TABLEAU XI

Réductions de la Chalcone
Comparaison des additions normale et inverse

(Conditions : température 0°C, solvant THF, temps 1 heure, concentration hydruure 0,6 M, concentration cétone 0,3 M, rapport molaire cétone/hydruure = 1).

Produits Réducteurs	Addition Normale		Addition Inverse	
	$\phi\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{-CH}=\text{CH-}\phi$	$\phi\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$ $\phi\text{-}\overset{+}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$	$\phi\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{-CH}=\text{CH-}\phi$	$\phi\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$ $\phi\text{-}\overset{\text{OH}}{\underset{+}{\text{CH}}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$
LAH	2	98	63	37
LTMA	87	13	94	6
LTBA	36	64	38	62
LAH + 3 tBu SH	26	74	29	71
Cas particulier de LAH + 3 CH ₃ SH				
Mode d'addition	$\phi\text{-CH-CH}=\text{CH-}\phi$ OH	$\phi\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$ $\phi\text{-}\overset{+}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$ OH	$\phi\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-CH}_2\text{-CH-}\phi$ S-CH_3	$\phi\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}\phi$ OH S-CH_3
Normal	22,5 (64*)	13 (36*)	44,5	20
Inverse	20 (55,5*)	16 (44,5*)	50	14

* Pourcentages obtenus en ne considérant que les produits de réduction normaux.

Les autres hydrures utilisés donnent des résultats très proches en addition normale ou inverse, ce qui était prévisible. En effet, il ne peut y avoir saturation de la double liaison après une attaque 1-2 (nous l'avons vérifié), et il ne peut y avoir de phénomène de durcissement progressif du réactif, puisqu'un seul hydrogène réducteur est disponible par molécule d'hydrure.

Comparaison des Réducteurs

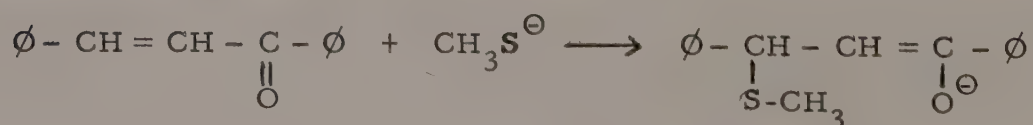
La régiosélectivité observée sur la chalcone est tout à fait en accord avec celle observée sur la cyclopentènone et la cyclohexènone : $\text{CH}_3\text{O}-$ étant plus dur que $t\text{BuO}-$, l'attaque 1-2 est favorisée avec LTMA par rapport à LTBA (90 % contre 37 %), S étant plus mou que O, $\text{LiAlH}(\text{StBu})_3$ donne plus d'attaque 1-4 que LTBA (72 % contre 63 %).

Cas de $\text{LiAlH}_4 + 3 \text{CH}_3\text{SH}$

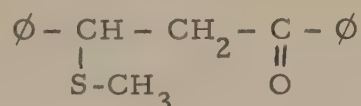
Lors de la réduction de la chalcone par cet hydrure, à côté des produits normalement attendus, nous avons obtenu les produits d'addition de $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ sur la chalcone et le chalcol. Nous pensons que la présence de l'anion $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ dans la solution résulte de l'équilibre entre le trithiométhylaluminohydrure de lithium et le dithiométhylaluminohydrure :



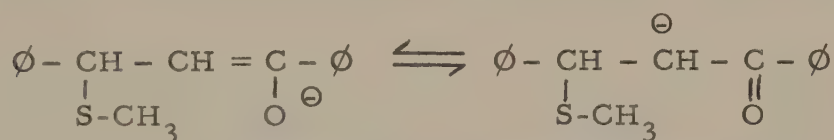
Cet anion étant un nucléophile puissant, il peut attaquer le carbone 4 de la chalcone :



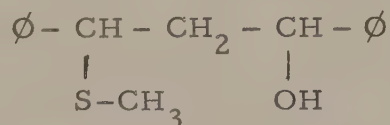
Cet intermédiaire, par hydrolyse, conduit au thio-
éther cétonique :



Mais par suite de l'équilibre céto-énolique, on peut aussi avoir :



Cette nouvelle entité peut à son tour être réduite, et conduit après
hydrolyse à un alcool thioéther :



Ce produit ne peut provenir d'une addition de $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$
sur l'alcool éthylénique, car nous avons vérifié que le méthylthiol
en milieu basique ne réagissait pas sur le diphenyl-1,3 propène-2
ol-1.

Il faut encore remarquer que si l'on ne considère que
les produits de réduction normaux, les pourcentages d'attaque 1-2
et 1-4 sont les suivants :

attaque 1-2	55,5 %	(addition inverse) ;	64 % (addition normale)
attaque 1-4	44,5 %	(addition inverse) ;	36 % (addition normale)

Ces pourcentages sont en accord avec nos précédents résultats,
en ce qui concerne les propriétés régiosélectives des hydrures.

- $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ étant plus dur que $\text{tBu S}^\ominus$, $\text{LiAlH}(\text{SCH}_3)_3$ donne plus d'attaque 1-2 que $\text{LiAlH}(\text{S tBu})_3$ (55,5 % ou 64 % contre 29 % ou 26 %).

- $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ étant plus mou que $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$, $\text{LiAlH}(\text{SCH}_3)_3$ donne plus d'attaque 1-4 que LTMA (44,5 % ou 36 % contre 6 % ou 13 %).

V - COMPARAISON DES CETONES -

Nous avons vu précédemment que pour un hydrure donné, le pourcentage d'attaque 1-4 sur la chalcone doit être plus élevé que celui obtenu sur la cyclopentènone, qui lui-même doit être plus important que celui obtenu sur la cyclohexènone. Le tableau XII rassemble les pourcentages d'addition 1-4 effectivement obtenus lors de la réduction des trois α -énones par différents hydrures.

Les résultats de la réduction de la cyclohexènone et de la cyclopentènone sont en bon accord avec la théorie. Dans tous les cas étudiés, nous avons obtenu plus d'attaque 1-4 sur la cyclopentènone que sur la cyclohexènone, résultat d'ailleurs conforme aux travaux de DIGUARDO et Coll. (54) et de PIERRE et Coll. (73).

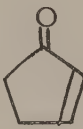
Par contre, dans l'ensemble, la chalcone conduit à moins d'attaque 1-4 que la cyclopentènone et même dans certains cas à moins d'attaque 1-4 que la cyclohexènone. Cependant, le caractère très mou du carbone 4 de la chalcone apparaît lors de la réduction par $\text{LiAlH}(\text{SCH}_3)_3$. En effet, les produits d'addition de $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$

n'apparaissent qu'avec cette α -énone, le carbone 4 des deux autres α -énones n'étant pas assez mou pour pouvoir être attaqué par l'anion thiométhylate.

TABLEAU XII

Cyclopentènone - Cyclohexènone - Chalcone
Comparaison des Régiosélectivités

% d'attaque 1-4

Cétones Hydrures			$\phi\text{-CH=CH-C(=O)-}\phi$
LAH	22	86	37
LTMA	5	10	13 (add. normale) 6 (add. inverse)
LTBA	78	97	64 (add. normale) 62 (add. inverse)
LAH + 3 CH ₃ SH	56	95	44,5 % * 80 % *
LAH + 3 tBuSH	95	100	74 (add. normale) 71 (add. inverse)

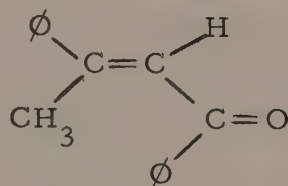
* en ne tenant compte que des produits de réduction "normaux"

* * en tenant compte des produits d'addition de CH₃S[⊖] sur la double liaison.

Nous pensons donc que l'attaque 1-4 des α -énones peut être gênée stériquement. Cette gêne stérique n'apparaît pas si l'on compare la cyclopentènone et la cyclohexènone dont les positions 4 sont sensiblement identiques à ce point de vue, mais elle devient importante sur la chalcone du fait de la grosseur du groupe phényle.

Pour tenter de confirmer l'intervention des facteurs stériques, nous avons entrepris la réduction de la dypnone par LiAlH_4 et LTBA, car il a été montré (101) que le remplacement de l'hydrogène en 4 par un groupement méthyle augmentait beaucoup l'encombrement de cette position sans changer sensiblement son caractère mou ou dur.

Dypnone :



Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau XIII.

La réduction de la dypnone par LiAlH_4 conduit essentiellement à l'alcool insaturé et est beaucoup plus sélective que la réduction de la chalcone. Les facteurs orbitaux ne pouvant être mis en cause, nous pensons que ce sont les facteurs stériques qui augmentent le pourcentage d'attaque 1-2 sur la dypnone par rapport à la chalcone.

TABLEAU XIII

Comparaison des réductions de la Chalcone et de la Dyprone

(Conditions : température 0°C, solvant THF, temps 1 heure,
 Concentration hydrure 0,6 M, concentration cétone 0,3 M,
 rapport molaire cétone/hydrure = 1, addition inverse).

% d'attaque 1-2

Cétones Hydrures	Chalcone	Dyprone
LAH	63	95
LTBA	38	Pas de réaction

Il est curieux de constater que LTBA est inerte vis-à-vis de la dyprone. Nous n'avons pas d'interprétation vraiment satisfaisante à proposer.

VI - CONCLUSION -

Les résultats obtenus lors de la réduction de trois α -énones par divers hydrures sont en bon accord avec la théorie :

- les hydrures dérivés d'alcools ou de thiols primaires sont plus durs que ceux dérivés d'alcools ou de thiols tertiaires et conduisent à plus d'attaque 1-2,

- les hydrures dérivés de thiols sont plus mous que ceux dérivés d'alcools et conduisent à plus d'attaque 1-4,

- la cyclopentènone dont le caractère mou est plus important que celui de la cyclohexènone conduit toujours à plus d'attaque 1-4.

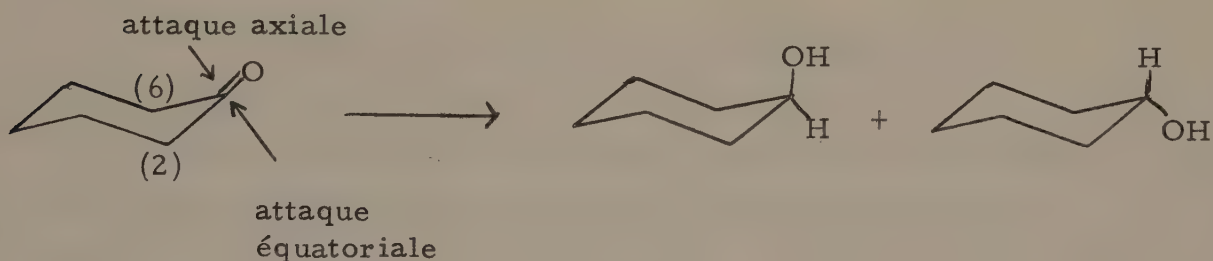
Il semble donc que la régiosélectivité de la réduction soit dirigée par les effets orbitaux, les facteurs stériques n'intervenant que dans certains cas (chalcone).

TROISIEME CHAPITRE

STERESELECTIVITE DE LA REDUCTION PAR LES
DERIVES TRISUBSTITUES DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM

I - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES -

Lors de la réduction d'une cyclohexanone par un hydrure, deux alcools peuvent être obtenus : l'alcool axial résultant d'une attaque équatoriale, et l'alcool équatorial résultant d'une attaque axiale.



Si l'on considère le plan passant par le groupement carbonyle et les deux carbones en 2 et 6, on définit deux demi-espaces, celui du haut comprenant toute la molécule à l'exception des deux hydrogènes axiaux en 2 et 6. L'attaque axiale d'un nucléophile doit donc être très défavorisée si l'on ne considère que les effets stériques. Or, les résultats de la littérature montrent que l'attaque des cyclohexanones par les hydrures se fait de façon très préférentielle du côté axial encombré, et que même la présence d'un groupement méthyle axial en 3 ne peut rendre négligeable cette attaque.

La première tentative d'explication de ce phénomène est due à DAUBEN et Coll. (55). Ces auteurs admettent l'intervention de deux facteurs :

- d'une part, la stabilité du produit obtenu qui conduit à l'obtention de l'alcool équatorial : c'est le "Product Development Control",

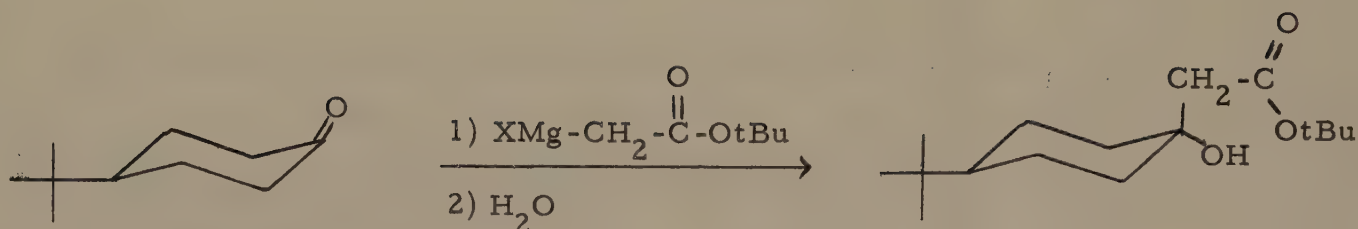
- d'autre part, l'encombrement stérique différent des deux faces du carbonyle qui peut conduire à une attaque préférentielle de l'hydrure en équatorial, donc à l'obtention de l'alcool axial : c'est le "Steric Approach Control".

Cette théorie a été souvent contestée dans la littérature. En effet, plusieurs critiques sont à formuler :

- tout d'abord, si l'on considère que lors de la réduction d'une cyclohexanone le facteur qui favorise l'attaque axiale est la stabilité plus grande du produit obtenu, le pourcentage maximum d'alcool équatorial obtenu sera celui correspondant à l'équilibration des deux alcools cis et trans, ou plus exactement à l'équilibration de leurs dérivés aluminiques. Or, dans le cas de la tertio-butyl-4 cyclohexanone, ELIEL et SCHROETER (84) ont montré que dans le THF l'équilibration des alcoxyaluminiums conduit à 82 % d'alcool trans, alors que la réduction conduit à 89 % d'alcool trans.

- d'autre part, l'hypothèse de DAUBEN amène à considérer que lors d'une attaque axiale l'état de transition est proche des produits, tandis que lors d'une attaque équatoriale il est proche des réactifs. Il peut paraître étrange que pour un même substrat et un même nucléophile, suivant la direction de l'attaque, l'état de transition change tellement. D'autre part, il a été montré (56, 57) que dans certains cas, une attaque équatoriale pouvait résulter d'un état de transition proche des produits.

- de plus, IDRIS et Coll. (58) ont récemment montré que si l'on attaque la tertio-butyl-4 cyclohexanone par un énolate magnésien C métallé, on obtient une attaque axiale très préférentielle (83 %).



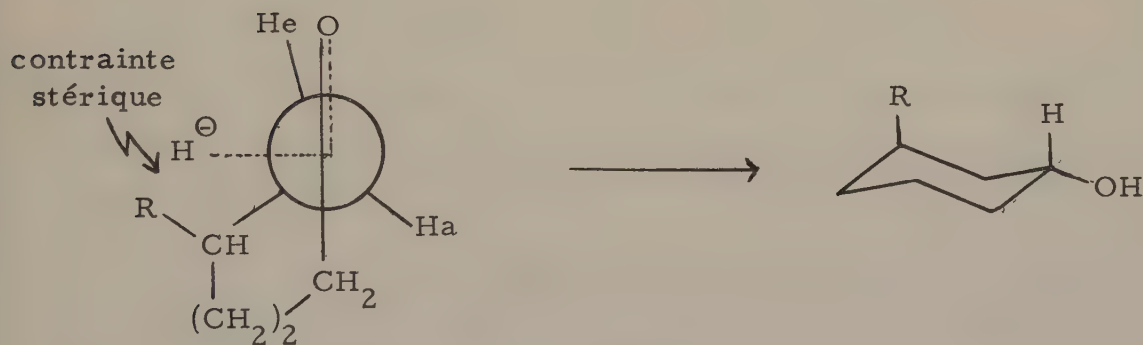
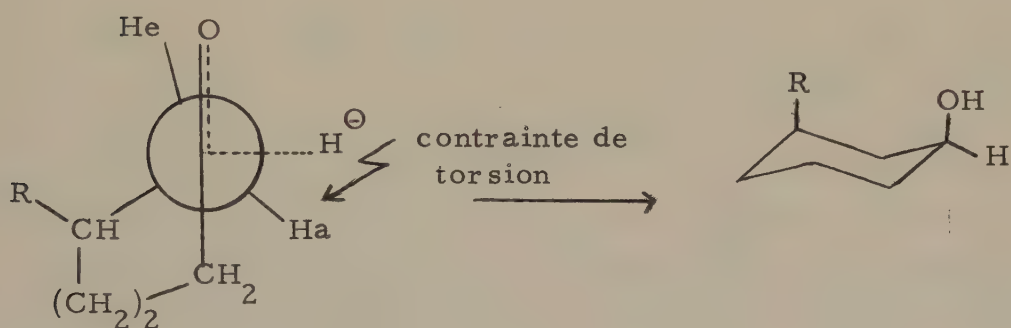
Il semble donc que dans certains cas on puisse avoir une attaque nucléophile des cyclohexanones de façon très préférentielle du côté stériquement encombré, et conduisant au produit le moins stable.

Nous ne retiendrons pas la théorie de LANDOR et Coll. (12 d) faisant intervenir les formes flexibles des cyclohexanones. Nous avons montré dans le premier chapitre que les résultats obtenus par ces auteurs s'expliquaient bien par la dismutation des trialkoxyaluminohydrures secondaires non encombrés.

Nous signalerons encore la théorie de RICHER (59) qui explique la faible attaque équatoriale généralement constatée par la gêne stérique introduite par les hydrogènes axiaux en 2 et 6.

Les différentes hypothèses vues précédemment sont particulières aux cyclohexanones. Or, le problème de la stéréochimie de la réduction d'une cyclohexanone n'est en fait qu'un cas particulier de l'induction asymétrique 1-2. Nous ne retiendrons pas les modèles de CRAM (60), CORNFORTH (61) et KARABATSOS (62), car N'GUYEN TRONG ANH et Coll. (63) ont montré que les états de transition correspondant à ces différents modèles ne contribuent guère à la formation des produits. Par contre, le modèle de FELKIN et Coll. (64) conduit à des états de transition de très faible énergie.

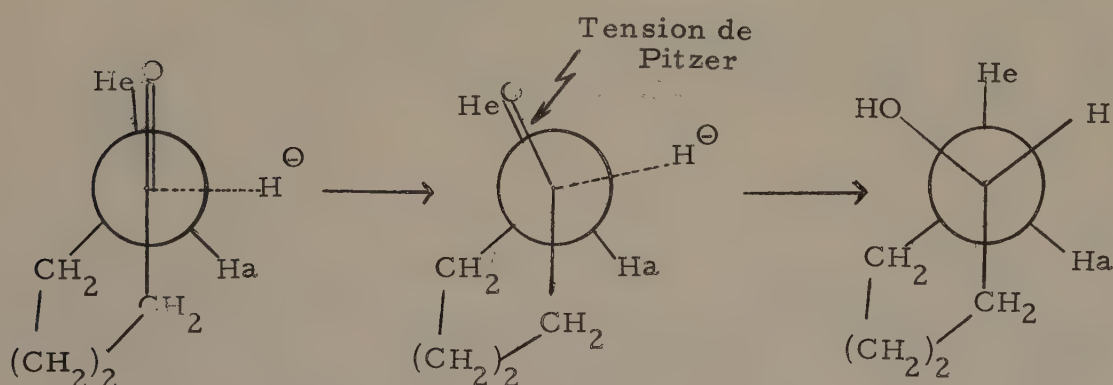
Appliquant leur modèle à la série cyclique (65) ces auteurs suggèrent que le processus de réduction des cyclohexanones par les hydrures est conditionné par les valeurs relatives des contraintes de torsion et des contraintes stériques.



L'attaque équatoriale donnant un OH axial est favorisée dans le cas des cyclohexanones encombrées ($R = CH_3$). L'attaque axiale donnant un OH équatorial se produit quand la contrainte stérique entre les hydrogènes axiaux H (3a) et H (5a) d'une part, et l'ion hydrure d'autre part, est plus faible que la contrainte de torsion possible entre les hydrogènes axiaux H (2a) et H (6a) d'une part, et l'ion hydrure rentrant d'autre part.

Une autre explication proposée par ASHBY (66) peut permettre de comprendre pourquoi l'attaque équatoriale est

souvent gênée : lors de la réduction, le carbone fonctionnel passe de l'état d'hybridation sp^2 à l'état sp^3 , et la liaison C-O dans le cas d'une attaque équatoriale remonte, et éclipse au passage la liaison C_2-H équatorial. Les tensions de Pitzer sont alors à leur valeur maximum et l'attaque équatoriale est défavorisée à cause de cet état de compression.



Deux remarques sont à faire à propos des théories de FELKIN et de ASHBY :

- Nous avons dans les deux schémas ci-dessus considéré que l'attaque de l'ion hydrure se faisait perpendiculairement au carbonyle. Or, les travaux de LEHN, DUNITZ et Coll. (85), puis de N. T. ANH et Coll. (63) ont montré que cet angle d'attaque était en fait légèrement supérieur à 90° . Cependant, si l'attaque se fait avec assistance électrophile -c'est-à-dire si le lithium vient complexer la cyclohexanone au cours de la réduction- il a été montré que l'angle d'attaque se rapproche de la verticale (63). De plus, même en tenant compte de la valeur réelle de l'angle d'attaque, N. T. ANH et Coll. (63) ont pu montrer que les états de transition dérivant du modèle de FELKIN sont de très faible énergie.

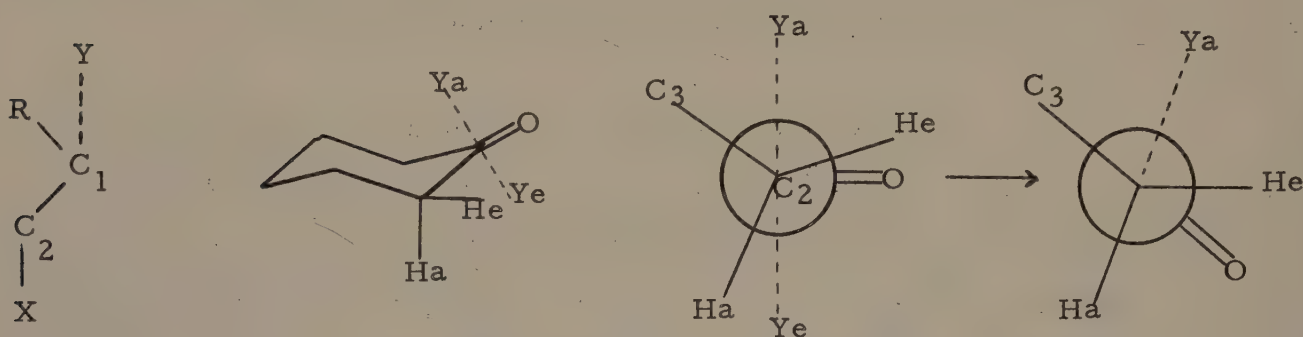
- Les théories de FELKIN et de ASHBY sont en fait très proches, FELKIN regardant les tensions de Pitzer dans une conformation déterminée, d'un point de vue statique, alors que ASHBY les regarde au cours de la réaction, d'un point de vue dynamique.

Nous avons montré au chapitre précédent que la réduction des α -énones pouvait s'expliquer par la théorie de Pearson. Il est possible d'envisager d'étendre ces résultats aux cyclohexanones. En effet, l'attaque de diverses cyclohexanones (tert. butyl-4 cyclohexanone, triméthyl-3,3,5 cyclohexanone, (-) menthone) par des magnésiens carbonylés (58, 67) et des anions phosphonates (33) s'explique bien par le principe de Pearson, à condition d'admettre la règle suivante :

" Toutes choses égales par ailleurs, un réactif mou (dur), attaque de préférence du côté équatorial (axial) " (33)

Cette dissymétrie des deux faces du carbonyle avait déjà été prévue par KLEIN (68) qui l'expliquait en invoquant l'hyperconjugaison entre les électrons π de la liaison C=O et les liaisons C-C en β . La conclusion de KLEIN était que, en l'absence de phénomènes stériques, les réactifs électrophiles devaient attaquer la face équatoriale (réaction sous contrôle orbitalaire), et les nucléophiles tels $H^{\ominus}$ la face axiale (réaction sous contrôle de charge). De même, par un calcul AB-INITIO STO-3G, N. T. ANH et Coll. (69) ont montré qu'en série acyclique, pour une conformation donnée, les deux faces d'un carbonyle avaient une densité électronique différente, due à une hyperconjugaison $\pi - \sigma$.

Enfin, très récemment, une nouvelle explication a été proposée (70) selon laquelle la recherche de l'antipériplanéité serait la cause de l'attaque axiale.



L'état de transition doit être d'autant plus stable que la liaison C_1Y est antipériplanaire à la liaison C_2X . Si la cyclohexanone reste sous forme chaise, il n'y a antipériplanéité ni pour l'attaque axiale, ni pour l'attaque équatoriale. Mais si l'on abaisse l'atome d'oxygène tout en relevant le carbone C_4 , c'est-à-dire si l'on applatit la cyclohexanone, en supposant une attaque nucléophile perpendiculaire au carbonyle, la liaison partielle C_1Y_a devient antipériplanaire à la liaison C_2H_a , tandis qu'en aucun cas on ne peut amener la liaison C_1Y_e antipériplanaire à la liaison C_2C_3 . L'aplatissement de la cyclohexanone est donc un mécanisme favorisant uniquement l'attaque axiale, et par conséquent, la plus ou moins grande facilité pour une cyclohexanone de s'aplatir est un facteur qui peut diriger la stéréosélectivité.

Il faut encore signaler l'importance du rôle du cation dans les réductions par les hydrures, J. L. PIERRE et Coll. (71, 72, 73) ayant montré que si on retire ce cation du milieu réducteur au moyen d'un cryptate, la réduction des cyclohexanones par $LiAlH_4$ ne peut avoir lieu.

En conclusion, dans une étude de la stéréochimie de la réduction des cyclohexanones par les hydrures métalliques, il est nécessaire de tenir compte de trois sortes de facteurs :

- les facteurs dépendant du réducteur :
 - . mollesse ou dureté
 - . nature du cation
 - . degré d'association
- les facteurs dépendant du substrat :
 - . flexibilité du cycle
- les facteurs dépendant du réducteur et du substrat :
 - . facteurs stériques
 - . contraintes de torsion.

II - CHOIX DES SUBSTRATS ET DES CONDITIONS

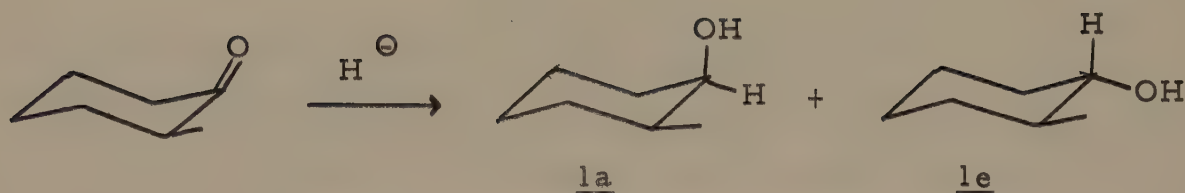
OPERATOIRES -

1°) Choix des Cétones -

Nous avons choisi trois cyclohexanones pour notre étude.

a) Méthyl-2 cyclohexanone :

Par réduction on peut aboutir à deux alcools épimères :



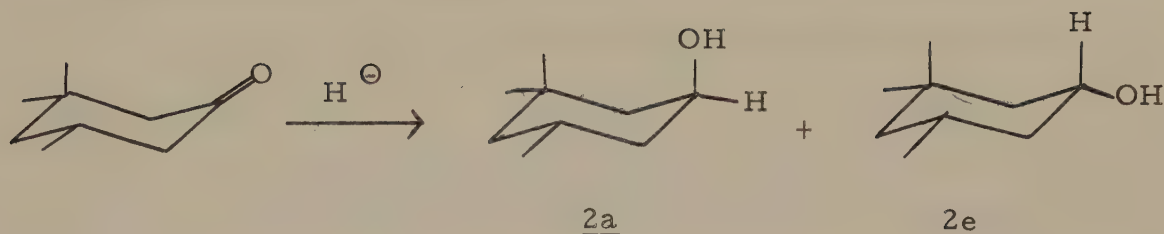
- la est l'alcool cis : il résulte d'une attaque équatoriale de l'hydrure.

- le est l'alcool trans : il résulte d'une attaque axiale.

Cette cétone a été souvent étudiée. Nous l'avons choisie car les pourcentages relatifs d'alcools obtenus peuvent être très variables suivant l'hydrure utilisé. Il faut signaler que ce n'est pas un substrat rigide. L'interconversion est possible, bien que la conformation, dans laquelle le méthyle en 2 est équatorial, soit beaucoup plus stable. Il a été récemment montré (78) que, dans le cas de la réduction par le borohydrure de sodium dans l'isopropanol à température ambiante, l'alcool trans le provenait exclusivement de la réduction de la méthyl-2 cyclohexanone sous la forme à méthyle équatorial, mais que l'alcool cis la provenait pour moitié de l'attaque de l'hydrure sur la conformation à méthyle axial.

b) Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone :

Cette cétone conduit par réduction aux deux alcools suivants :



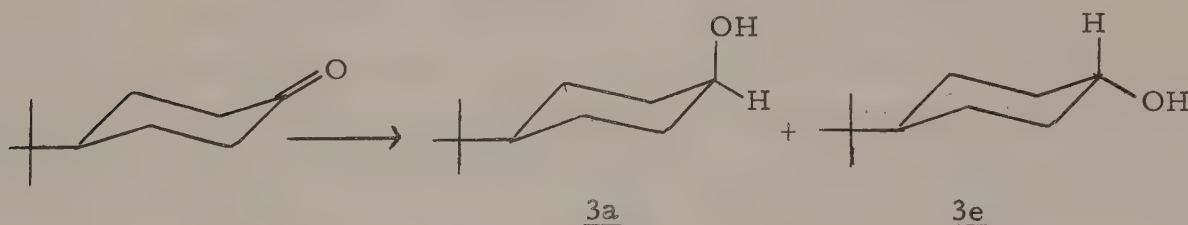
- 2a est l'alcool trans : il résulte d'une attaque équatoriale de l'hydrure.

- 2e est l'alcool cis : il résulte de l'attaque axiale.

Cette cétone a été également souvent étudiée. Elle est conformationnellement homogène, la présence de deux méthyles axiaux en 3 et 5 étant quasiment impossible.

c) Tertiobutyl-4 cyclohexanone :

Les alcools obtenus par réduction sont les suivants :



- 3a est l'alcool cis : il résulte d'une attaque équatoriale de l'hydrure.

- 3e est l'alcool trans : il résulte de l'attaque axiale.

Cette cétone est également à conformation bloquée, le groupe tertiobutyle étant obligatoirement en position équatoriale. Il faut remarquer que le groupe tertiobutyle en 4 est sans effet sur l'encombrement stérique du groupement carbonyle. Par conséquent,

ce substrat se prête très bien à l'étude de l'influence du cycle sur la stéréochimie de la réduction.

2°) Choix des conditions opératoires.

Solvant

Nous avons essentiellement opéré nos réductions dans le tétrahydrofuranne, les solutions d'hydrure étant toujours limpides dans ce solvant, et les résultats plus reproductibles que dans l'éther.

Nous avons cependant effectué quelques essais dans l'éther afin de montrer l'importance du solvant.

Température

Dans tous nos essais, la température a été maintenue à 0°C. C'est un facteur important de la stéréochimie, les travaux de LANDSBURY et MAC LEAY (74) ayant montré que le pourcentage d'attaque équatoriale par LiAlH_4 sur la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone augmente d'environ 10 % si l'on fait varier la température de 30 à - 40°C, que le solvant soit l'éther ou le THF.

Mode d'addition

Nous avons choisi le mode d'addition normal, mais il faut rappeler que l'ordre d'addition des réactifs n'influe pas sur la stéréochimie, comme l'ont montré HAUBENSTOCK et ELIEL (8) en réduisant la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone par LiAlH_4 dans l'éther.

Concentrations

Les concentrations en hydrure ont toujours été comprises entre 0,6 et 0,8 M, et les concentrations en cétones entre 1,2 et 1,3 M. Nous avons toujours travaillé à égalité molaire cétone-hydrure, bien que ce rapport soit sans effet sur les résultats stéréochimiques (8).

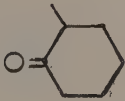
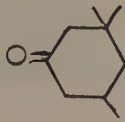
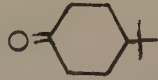
III - RESULTATS ET DISCUSSION -

Les résultats obtenus en employant le THF comme solvant sont rassemblés dans les tableaux XIV et XV.

Réductions des cyclohexanones par les trialkoxyaluminohydrures de lithium

Conditions : solvant : THF ; température : 0 °C ; temps : 1 heure ; concentration hydruure : 0,6-0,8 M ; concentration cétones 1,2-1,3 M : rapport hydruure / cétone : stoechiométrique

% attaque axiale

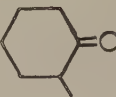
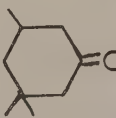
Réducteurs	Cétones		Réf.		Réf.		Réf.
LAH		75 75	14 *	26 38	8 76	92 91 89	59 * 75
AlH ₃		73	75	21	79	87	75
LAH + 3 adamantol		80		32	*	89	*
LTBA		70	14	12 4	8 77	90 90 90	77 59 75
LAH + 3 méthylnorbornéol		63	*	28	*		
LAH / 3 triméthyl-2,3,4 pentanol-3		47	*	10	*		
LAH + 3 (C ₆ H ₅) ₃ COH		46	*	12	*		
LTMA		31 32	14 *	2 8	77 8	59	77
LAH + 3 n.pentylalcool		71	*	24	*		

* ce travail

TABLEAU XV

Réductions cyclohexanones par les trithioalkyl aluminohydrures de lithium.
 Comparaison avec leurs homologues oxygénés

Conditions : solvant : THF ; température : 0°C ; temps : 1 heure ; concentration hydrure : 0,6-0,8 M ;
 concentration cétone 1,2-1,3 M ; rapport hydrure/cétone : stoechiométrique
 % d'attaque axiale

Cétone		Réf.		Réf.		Réf.
LAH	75 75	14 *	26 38	8 76	92 91 89	59 * 75
LTMA	31 32	14 *	2 8	77 8	59	77
LTBA	70	14	12 4	8 77	90 90 90	77 59 75
LAH + 3 CH ₃ SH	82	*	47	*	93	*
LAH + 3 tBuSH	44	*	19	*	71	*

* ce travail

1°) Comparaison des cétones.

Quel que soit le réducteur employé, le pourcentage d'attaque axiale diminue lorsque l'on passe de la tertio-butyl-4 cyclohexanone à la méthyl-2 cyclohexanone, puis à la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone.

Ce fait est facile à expliquer. Dans le cas de la tertio-butyl-4 cyclohexanone, l'attaque axiale n'est gênée que par les hydrogènes axiaux en 3 et 5. Sur la méthyl-2 cyclohexanone, un encombrement supplémentaire est introduit par la présence d'un méthyle équatorial en 2, gênant un peu plus l'attaque axiale. Dans le cas de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone, le méthyle axial en 3 crée un encombrement stérique de la face axiale considérablement plus important que sur les deux autres cétones. Sur ce substrat, l'attaque équatoriale est toujours prépondérante et souvent presque exclusive.

2°) Comparaison des réducteurs.

Mis à part certains résultats obtenus lors de la réduction de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone, il est remarquable de constater que l'attaque axiale des cyclohexanones par les hydrures est toujours importante malgré l'encombrement stérique plus important de cette face.

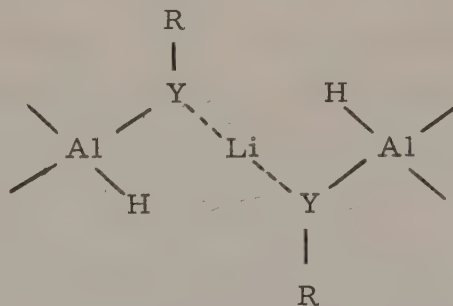
Nous admettrons donc que la recherche de l'antipériplanéité (70) est le facteur essentiel dirigeant l'attaque des nucléophiles et des hydrures en particulier.

Parmi les hydrures, celui qui attaque le plus la face axiale est le trithiométhyl aluminohydruure de lithium. Ceci peut paraître surprenant dans la mesure où le principe de Pearson et nos résultats expérimentaux du chapitre précédent montrent que l'on est en présence d'un hydrure très mou, l'un des plus mous de la série étudiée.

Nous expliquons la grande stéréosélectivité observée avec cet hydrure par des considérations purement stériques. Nous pensons en effet que cet hydrure est le plus petit de la série étudiée :

- d'une part, nous avons montré qu'il existe au moins en partie sous la forme $\text{Al}(\text{SCH}_3)_2\text{H}$, a priori de moindre encombrement que la forme $\text{Li Al}(\text{YR})_3\text{H}$.

- d'autre part, il est connu que si les alcools sont des réactifs toujours très associés, les thiols ont beaucoup moins tendance à se lier par liaison hydrogène. Nous pensons que de la même façon, les trithioalkyl aluminohydruures de lithium sont beaucoup moins associés que leurs homologues oxygénés, l'association devant se faire par pontage du lithium entre deux atomes d'oxygène ou de soufre (6).



Il est donc probable que si les trialcoxyaluminohydrures de lithium sont souvent des réactifs associés, leurs homologues soufrés par contre sont monomères, donc beaucoup plus petits.

Inversement, le triméthoxyaluminohydrure de lithium est l'hydrure donnant le plus d'attaque équatoriale, et nous avons montré que c'était le plus dur de la série. Là encore, nous pensons, à la suite des travaux de ASHBY et Coll. (5) que les facteurs stériques vont régir la stéréosélectivité. En effet, cet hydrure, par suite de son degré d'association égal à 3, doit être le plus volumineux, et l'attaque axiale lui sera donc très difficile.

Si nous comparons les résultats obtenus lors des réductions par LTBA et par le trithioterbutylaluminohydrure de lithium, nous constatons que dans le cas de la méthyl-2 et de la tertiobutyl-4 cyclohexanone, LTBA donne plus d'attaque axiale que son homologue soufré, et que dans le cas de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone, les résultats sont relativement proches, mais inversés. Nous savons (5) que LTBA est monomère, et nous pensons que le trithioterbutylaluminohydrure de lithium l'est également. Ces deux hydrures doivent donc être d'encombrement très proche, et les facteurs orbitaux doivent être prépondérants pour les différencier, ce que l'expérience confirme : l'hydrure soufré doit être plus mou que son homologue oxygéné et donne généralement plus d'attaque équatoriale.

L'influence de l'encombrement stérique est encore bien mise en évidence si l'on compare entre eux les trialcoxyaluminohydrures de lithium dérivés d'alcools tertiaires. En effet, les hydrures les plus encombrés de cette série sont sans nul doute ceux dérivant

du triphénylméthanol et du triméthyl-2,3,4 pentanol-3, c'est-à-dire ceux pour lesquels le pourcentage d'attaque équatoriale est le plus grand.

Les résultats obtenus avec l'hydrure dérivé de l'alcool néopentylique sont délicats à interpréter. Nous avons montré que cet hydrure était plus mou que LTMA, et devrait donc donner plus d'attaque équatoriale, ce qui n'est pas le cas. Il est probable qu'ici encore les effets orbitaux sont masqués par les effets stériques, ce qui permettrait d'expliquer ce résultat en admettant que cet hydrure est moins associé que LTMA, et par conséquent moins encombré.

3°) Influence du solvant.

Dans le tableau XVI, nous avons rassemblé un certain nombre de résultats provenant, soit de la littérature, soit de nos propres expériences et concernant l'influence du solvant sur la stéréochimie de la réduction des cyclohexanones.

Le fait essentiel à remarquer est l'augmentation de l'attaque axiale lorsque l'on passe du THF à l'éther. Cette variation est généralement peu importante, excepté dans un cas (LAH + 3 triméthyl-2,3,4 pentanol-3).

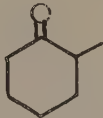
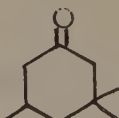
Si le THF favorise l'attaque équatoriale des cyclohexanones, il favorise également la réduction 1-4 des α -énones, comme l'examen des résultats de la littérature nous l'a montré au chapitre précédent. Donc, tout se passe comme si un hydrure était plus mou dans le THF que dans l'éther, -toutes choses égales par ailleurs. Nous pensons pouvoir expliquer ce résultat à l'aide du principe de Pearson.

TABLEAU XVI

Réductions cyclohexanones.
Influence du solvant

0°C

% attaque axiale

Réducteurs	Cétones Solvant								
		THF	Réf.	Ether	Réf.	THF	Réf.	Ether	Réf.
LAH		75	14	82 70	55 86	26 38	8 76	38 40 46	9 50 8
LTBA		70	14			12 4	8 77	27	8
LTMA		31	14			2 8	77 8	25	8
LAH + 3 méthylnorbornéol		63	*	68	*				
LAH + 3 triméthyl-2,3,4 pentanol-3		47	*	62	*	10	*	60	*
LAH + 3(C ₆ H ₅) ₃ COH		46	*	56	*	12	*	15	*
LAH + 3 adamantol		80	*	79	*				

* ce travail

En effet, contrairement aux solvants protiques, les solvants dipolaires aprotiques comme l'éther et le THF sont des solvants mous (15) et les entités qui y sont dissoutes doivent subir un effet de mollissement par effet symbiotique. Cet effet doit être d'autant plus intense que la solvation est forte. Dans le cas des hydrures, la solvation par le THF étant beaucoup plus intense que la solvation par l'éther, l'utilisation du THF doit rendre le réducteur plus mou et par conséquent favoriser l'attaque équatoriale des cyclohexanones et l'attaque 1-4 des α -énones, ce que l'expérience semble confirmer.

IV - CONCLUSION -

Les résultats obtenus lors de la réduction de diverses cyclohexanones peuvent s'interpréter à condition d'admettre l'intervention de trois facteurs :

1°) L'attaque axiale est favorisée lorsque l'aplatissement de la cyclohexanone est possible, car dans ce cas il peut y avoir antipériplanéité entre la liaison C_1-H qui se forme et la liaison $C_2 H_a$. Les substrats que nous avons étudiés peuvent tous se prêter à cet aplatissement.

2°) L'attaque équatoriale devient importante si l'on encombre stériquement la face axiale de la cyclohexanone -au moyen d'un méthyle axial en 3 par exemple- ou si l'on emploie un réducteur volumineux - en particulier un réducteur très associé,

3°) Sur un substrat donné, pour deux hydrures d'encombrement voisin, les phénomènes orbitaux peuvent intervenir.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION DES PRODUITS -

1°) Aluminohydrure de lithium.

Le produit commercial employé est fourni par Carlo Erba ou par Merck.

2°) Solvants.

a) Tétrahydrofuranne.

Deux sortes de tétrahydrofurannes ont été utilisées :

- soit du tétrahydrofuranne ordinaire, traité par la potasse pendant deux jours, séché sur chlorure de calcium durant 24 heures, puis distillé sur sodium et stocké, également sur sodium. Le solvant est enfin redistillé sur aluminohydrure de lithium juste avant l'emploi.

- soit du tétrahydrofuranne "BAKER analysed" distillé sur aluminohydrure de lithium immédiatement avant l'emploi.

b) Ether.

Nous avons utilisé de l'éther anesthésique, séché sur colonne de tamis puis stocké sur fil de sodium et distillé avant emploi sur aluminohydrure de lithium.

3°) Alcools.a) Triméthyl-2,3,4 pentanol-3 :

Cet alcool a été synthétisé selon STAS (87) par action de l'iodure de méthylmagnésium sur la diméthyl-2,4 pentanone-3, puis rectifié sur hydrure de calcium, à la colonne à bande tournante.

Rdt = 20 % ; Eb₇₆₀ = 153-156°C

b) Méthyl-2 norbornéol endo :

Cet alcool a été préparé selon MARKGRAF et Coll. (88) par action de l'iodure de méthylmagnésium sur le norcamphre, et redistillé sur hydrure de calcium.

Rdt = 32 % ; Eb₁₄ = 74-75°C

c) Triphényl méthanol :

Nous avons synthétisé cet alcool par action du bromure de phénylmagnésium sur la benzophénone, suivie d'une recristallisation dans le tétrachlorure de carbone (89).

Rdt = 44 % ; F = 160-161°C

d) Hydroxy-1 adamantane et diméthyl-2,2 propanol-1 :

Nous avons utilisé les produits commerciaux fournis par "FLUKA".

e) Méthanol, Ethanol et Alcool tertibutylique :

Ces trois alcools sont commerciaux et ont été redistillés sur hydrure de calcium.

4°) Thiols.

Le méthylthiol et le tertibutylthiol sont les produits commerciaux fournis par "FLUKA".

5°) α -énone et produits de réduction.a) Cyclopenténone : α - cyclopenténone

Elle est obtenue par oxydation chromique selon ALDER et FLOCK (90) du chloro-3 cyclopentène, lui-même obtenu par addition d'acide chlorhydrique gazeux sur le cyclopentadiène (91).

Rdt = 56 % ; Eb₁₁ = 41 °C

 β - cyclopenténol

Il est obtenu par hydrolyse alcaline du chloro-3 cyclopentène (90).

Rdt = 72 % ; Eb₁₄ = 55 °C

 γ - cyclopentanone et cyclopentanol

Ces deux produits sont commerciaux.

b) Cyclohexénone : α - cyclohexénone

Cette cétone a été synthétisée par la méthode de GARBISCH (92) par bromation de la cyclohexanone en présence d'éthylène glycol, puis débromhydratation et déblocage du dioxolanne formé en présence d'acétone (93).

Rdt = 40 % ; Eb₁₄ = 61°C

β - cyclohexénol

Le cyclohexénol a été obtenu par réduction de la cyclohexènone dans l'éther, et identifié par chromatographie, d'après les résultats de JOHNSON et Coll. (38).

γ - cyclohexanone et cyclohexanol

Ces deux produits sont commerciaux.

c) Chalcone :

α - chalcone (I)

Nous avons préparé cette cétone par condensation de l'acétophénone et du benzaldéhyde (94), le produit solide obtenu étant recristallisé deux fois dans l'éthanol absolu chauffé à 50°C.

Rdt = 67 % ; F = 56°C

RMN : δ = 7,8 à 8,2 (m, 2H) aromatiques en α d'un CO

δ = 7,1 à 7,7 (m, 10H) 8H aromatiques + 2H éthyléniques

IR : ν(C=O) 1640 cm⁻¹

ν(C=C) 1480, 1560, 1580 cm⁻¹

β - chalcol ou diphényl-1,3 propène-1 ol-3 (II)

Cet alcool éthylénique a été obtenu selon NOMURA (52) par action du bromure de phénylmagnésium sur l'aldéhyde cinnamique, puis recristallisation dans l'hexane.

Rdt = 42 % ; F = 56-57°C

RMN : $\delta = 6,8 \text{ à } 7,5$ (m, 10 H) aromatiques

$\delta = 6,48$ (d, 1H) éthylénique H_1

$\delta = 6,10$ (q, 1H) éthylénique H_2

$\delta = 5,08$ (d, 1H) $H-C(OH) H_3$

$\delta = 3,95$ (s, 1H) hydroxylique

$$J_{H_1-H_2} = 16 \text{ Hz} \quad J_{H_2-H_3} = 5 \text{ Hz}$$

γ - hydrochalcone ou diphényl-1,3 propanone-1 (III)

Nous avons obtenu cette cétone par condensation du chlorure de benzyle sur l'acétophénone sodée par l'amidure de sodium (95).

$$\text{Rdt} = 26 \% \quad ; \quad F = 72^\circ \text{C}$$

RMN : $\delta = 7,8 \text{ à } 8,2$ (m, 2H) aromatiques en α d'un CO

$\delta = 7,1 \text{ à } 7,6$ (m, 8H) aromatiques

$\delta = 2,9 \text{ à } 3,4$ (m, 4H) hydrogènes en α d'un CO ou d'un phényle.

IR : $\nu(C=O)$ 1680 cm^{-1}

$\nu(C=C)$ $1492, 1580, 1585 \text{ cm}^{-1}$

δ - hydrochalcol ou diphényl-1,3 propanol-1 (IV)

Nous avons synthétisé cet alcool par réduction de l'hydrochalcone par l'aluminohydrure de lithium dans l'éther, le rendement analytique (CPV) étant quantitatif.

RMN : $\delta = 7 \text{ à } 7,4$ (m, 10 H) aromatiques

$\delta = 4,5$ (t, 1H) $H-C(OH) H_1$

$\delta = 3,46$ (s, 1H) hydroxylique

$\delta = 2,4 \text{ à } 2,8$ (m, 2H) hydrogène en α d'un phényle

$\delta = 1,8 \text{ à } 2,2$ (m, 2H) H_2

$$J_{H_1-H_2} = 6 \text{ Hz}$$

d) Dypnone : α -dypnone (V)

Nous avons synthétisé la dypnone par autocondensation de l'acétophénone en présence de chlorure d'aluminium dans le sulfure de carbone (96). Un essai de réaction dans le cyclohexane n'a conduit à aucune condensation. Le produit obtenu est bidistillé sous faible pression.

$$\text{Rdt} = 12 \% ; \text{Eb}_{0,8} = 155-160^{\circ}\text{C}$$

RMN : $\delta = 7,6 \text{ à } 8$ (m, 2H) aromatiques en α d'un CO
 $\delta = 7,1 \text{ à } 7,5$ (m, 8H) aromatiques
 $\delta = 7$ (q, dissymétrique, 1H) éthylénique
 $\delta = 2,45$ (d, 3H) CH_3 éthylénique
 $^4\text{J}_{\text{CH}_3-\text{H}} = 0,5 \text{ Hz}$

IR : $\nu(\text{C}=\text{O}) 1660 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{C}=\text{C}) 1497, 1580, 1600 \text{ cm}^{-1}$

 β -hydrodypnone ou méthyl-3 diphényl-1,3 propanone-1 (VI)

Cette cétone a été obtenue par addition 1-4 de l'iodure de méthylmagnésium sur la chalcone (97), le produit étant recristallisé dans l'alcool à 95° .

$$\text{Rdt} = 48 \% ; \text{F} = 73^{\circ}\text{C}$$

RMN : $\delta = 7,7 \text{ à } 8$ (m, 2H) aromatiques en α d'un CO
 $\delta = 7 \text{ à } 7,5$ (m, 8H) aromatiques
 $\delta = 3,15$ (d, 2H) hydrogènes en α d'un CO H_1
 $\delta = 3,4$ (sextuplet, 1H) H_2
 $\delta = 1,33$ (d, 3H) CH_3

$$J_{H_1-H_2} = 6,5 \text{ Hz} \quad J_{H_2-CH_3} = 6 \text{ Hz}$$

$$\begin{aligned} \text{IR : } \nu(C=O) & 1680 \text{ cm}^{-1} \\ \nu(C=C) & 1495, 1580, 1600 \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

6°) Cyclohexanones.

a) Tertiobutyl-4 cyclohexanone et Méthyl-2 cyclohexanone :

Ces deux cétones sont commerciales (ALDRICH).

b) Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone :

Cette cétone a été préparée par oxydation chromique de l'alcool correspondant, selon ELIEL et Coll. (98).

$$\text{Rdt} = 73 \% \quad ; \quad \text{Eb}_{16} = 76^\circ \text{C}$$

c) Les cyclohexanoïs correspondant à ces trois cyclohexanones ont été identifiés directement sur les chromatographes, d'après les résultats déjà connus, de certaines réductions.

7°) Oxyde de styrène et produits de réduction.

L'oxyde de styrène, le phényl-1 éthanol-1 et le phényl-2 éthanol-1 sont des produits commerciaux.

8°) N,N Diméthylbenzamide et produit de réduction.

a) N,N-Diméthylbenzamide:

Nous l'avons fabriqué par action de la diméthylamine sur le chlorure d'acétyle en solution dans l'éther (99).

Rdt = 65 % ; F = 43° C ; Eb₁₂ = 130° C

IR : ν (C=O) 1625 cm⁻¹
 ν (C=C) 1500, 1575, 1600 cm⁻¹

RMN : δ = 7,45 (s, 5H) aromatiques
 δ = 3 (s, 6H) 2 CH₃ (CH₃)₂ N

b) Diméthylbenzylamine :

Nous avons utilisé le produit commercial comme référence.

II - PREPARATION DES HYDRURES -

1°) Préparation des solutions d'aluminohydruure de lithium.

On porte à reflux, sur aluminohydruure de lithium, environ 400 cm^3 de solvant (THF ou éther) pendant deux heures, en faisant barboter un courant d'azote U séché sur silicagel et sur perchlorate de magnésium. Puis, toujours sous courant d'azote, on distille à la colonne Hempel environ 50 cm^3 de solvant que l'on élimine.

Pendant ce temps, dans un ballon bicol de 250 cm^3 parfaitement sec, équipé d'un barreau aimanté et d'un torion fermé par une pastille en élastomère, on pèse environ 8 g d'aluminohydruure de lithium. Ce ballon est alors inclus comme récepteur dans le montage de distillation. On recueille ainsi directement sur l'hydruure environ 200 cm^3 de solvant.

Le ballon est alors muni d'un réfrigérant ascendant protégé par une tulipe à chlorure de calcium. La solution d'hydruure est agitée magnétiquement pendant deux heures, puis laissée au repos pendant 24 heures au minimum..

La solution surnageante limpide peut alors être dosée et utilisée.

2°) Dosage des solutions d'hydruure.

Les solutions d'hydruure ont été dosées par volumétrie. Un volume connu de solution (généralement $0,5\text{ cm}^3$) est prélevé directement dans le ballon grâce à une seringue hypodermique par

l'intermédiaire de la pastille en élastomère. Cet échantillon est coulé dans un ballon contenant du glycol éthylénique, sous agitation magnétique. La mesure du volume d'hydrogène dégagé permet de connaître le titre de la solution. Nous estimons la précision obtenue à environ 5 %.

Mesure de la réactivité de LAH vis à vis des composés à hydrogène mobile

Pour mesurer la réactivité de LAH vis à vis des alcools et des thiols, nous avons utilisé le même procédé que celui utilisé pour doser les solutions d'hydrures, en remplaçant l'éthylène glycol par le composé à étudier. Si le volume d'hydrogène dégagé est le même, la réaction est totale (1 mole de LiAlH_4 réagit avec 4 moles d'alcool ou de thiol) ; si le volume d'hydrogène n'est que les $3/4$ de celui obtenu avec l'éthylène glycol, la réaction s'est arrêtée au stage de la trisubstitution.

3°) Préparation des trialcoxy et trithioalkylaluminohydrures de lithium.

Le volume nécessaire de solution d'hydrure de titre connu est prélevé à l'aide d'une seringue hypodermique, et transféré dans un ballon tricol muni d'une agitation (magnétique ou mécanique), d'un réfrigérant protégé par une tulipe à chlorure de calcium et d'un torion fermé par une pastille en élastomère. On refroidit à 0°C par un bain de glace et on coule lentement l'alcool ou le thiol pur s'il est liquide, ou en solution dans le minimum de solvant s'il est gazeux ou solide. La réaction est souvent violente. On laisse alors l'hydrure $1/2$ heure sous agitation avant de l'utiliser.

Si l'hydrure obtenu précipite, on peut l'isoler en filtrant rapidement le milieu réactionnel sur verre fritté, et en rinçant le précipité à l'éther anhydre. On finit le séchage au dessiccateur sous vide en intercalant, entre la trompe à eau et le dessiccateur, du silicagel.

III - ETUDE RMN ^{27}Al DES HYDRURES -

1°) Spectres en bande large.

Les spectres en bande large sont tracés sur le spectromètre "Wide Line" Varian V 4200 B du Département de Physique de la matière condensée de l'Université de Genève. L'échantillon est placé dans un tube scellé de 10 mm de diamètre, la référence étant externe. La température est de 23°C.

Le spectre est obtenu sous forme de dérivé du signal d'absorption, ce qui donne plus de précision à la mesure du déplacement chimique.

2°) Spectres à haute résolution.

Les spectres à haute résolution ont été enregistrés sur le spectromètre XL 100 Varian du centre de résonance magnétique nucléaire de l'Université Claude Bernard, Lyon I.

Cet appareil ne permettant pas de travailler directement à la fréquence de résonance de l'aluminium pour le champ principal de 23487 gauss, il a été nécessaire de réduire ce champ à 22735 gauss pour obtenir la résonance de l'aluminium à 25,2 MHz (fréquence de résonance du ^{13}C au champ de 23487 gauss). Dans ces conditions, le système de lock champ-fréquence n'est pas utilisable, ce qui exclut les accumulations de longue durée. La dérive du champ est corrigée de telle manière qu'elle n'influe pas sur les déplacements chimiques et les largeurs de raies lors d'un enregistrement donné.

L'échantillon était placé dans un tube de 10 mm contenant un tube de 5 mm dans lequel était mise la référence.

IV - MODE OPERATOIRE DES REDUCTIONS -

1°) Mode opératoire général.

On opère dans un ballon tricol de 100 cm³, muni d'un réfrigérant protégé par une tulipe à chlorure de calcium, d'une boule à brome à compensation de pression, d'un torion fermé par une pastille en élastomère et d'une agitation magnétique, tout l'appareillage étant parfaitement sec.

L'hydrure est préparé comme indiqué plus haut, et on transfère généralement 20 cm³ de solution par l'intermédiaire de la pastille en élastomère grâce à une seringue hypodermique. Le ballon est alors refroidi à 0°C par un bain de glace. Le composé à réduire est mis en solution et placé dans l'ampoule de coulée.

Sous agitation, on coule la solution à réduire, goutte à goutte dans l'hydrure, cette addition durant de 10 à 15 minutes. La durée totale de la réaction est de 1 heure.

On hydrolyse par un mélange équivolumique d'eau et de tétrahydrofurane. On ajoute alors au milieu réactionnel une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium. La solution organique surnageante est décantée et la phase aqueuse est extraite 5 ou 6 fois à l'éther. Les solutions organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et analysées par chromatographie en phase vapeur.

Cette méthode a été utilisée pour la réduction de la cyclopentènone, de la cyclohexènone, des cyclohexanones, de l'oxyde de styrène, et du N,N diméthylbenzamide.

2°) Réduction de la Chalcone.

On opère dans un ballon tétacol de 250 cm³, muni d'une agitation centrale, d'un réfrigérant protégé par une tulipe à chlorure de calcium, d'une ampoule de coulée à compensation de pression et d'un torion fermé par une pastille en élastomère. L'appareillage étant parfaitement sec, on transfère 60 cm³ l'hydrure dans le ballon, et la solution de chalcone dans l'ampoule de coulée (addition normale) ou inversement (addition inverse). La réaction est alors conduite comme ci-dessus.

L'hydrolyse est effectuée par une solution N/10 d'acide sulfurique. La quantité d'acide ajouté est telle que le milieu obtenu soit à peu près neutre. Le milieu réactionnel est alors extrait plusieurs fois à l'éther, les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau à neutralité, si nécessaire, séchées sur sulfate de sodium et analysées par chromatographie en phase vapeur.

3°) Réduction de la Dypnone.

Dans le cas de la réduction de la dypnone, nous avons utilisé le même mode opératoire que pour la chalcone, mais nous avons travaillé sur de plus petites quantités (40 cm³ de solution d'hydrure). Les solutions obtenues ont été analysées par chromatographie en phase vapeur, et après élimination du solvant, par RMN.

Réduction par LiAlH₄

RMN du mélange réactionnel :

$\delta = 6,8 \text{ à } 7,3$	(m, 11H) aromatique + éthylénique
$\delta = 6,2$	(d, 1H) H-C(OH)
$\delta = 3,6$	(s, 1H) H-O
$\delta = 1,5$	(s, 3H) CH ₃

Réduction par LTBA

RMN : spectre de la dypnone.

4°) Réduction de la cyclopentènone à basse température.

Les réductions à basse température ont été effectuées dans un ballon de 100 cm³ équipé d'une agitation centrale efficace, d'un réfrigérant protégé par une tulipe à chlorure de calcium, d'un torion fermé par un joint en élastomère, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre. Le ballon est plongé dans un vase Dewar, rempli d'alcool absolu. A l'aide de carboglace, on abaisse la température à - 45°C. Au cours de la réaction, l'addition de carboglace dans l'alcool permet de maintenir la température à cette valeur.

La solution tétrahydrofurannique de LTBA est transférée dans le ballon, et on refroidit également la solution de cyclopentènone à - 45°C. Quand la température est stabilisée, on transfère rapidement la solution cétonique dans l'ampoule de coulée et au temps 0, on la coule en une seule fois dans le ballon.

Aux temps désirés, on prélève à l'aide d'une seringue hypodermique 1 cm³ de milieu réactionnel que l'on hydrolyse dans un mélange équimolaire d'eau et de THF. La solution obtenue est alors traitée puis analysée comme il est indiqué plus haut.

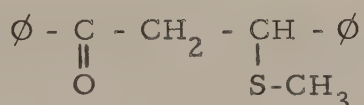
5°) Réduction de la méthyl-2 cyclohexanone par LiAlH₄ sans solvant.

La réaction a été conduite dans un ballon tricol de 100 cm³ muni d'une agitation centrale efficace et d'un réfrigérant. La méthyl-2 cyclohexanone est transférée dans le ballon et refroidie à 0°C. Sous violente agitation, on ajoute l'hydrure petit à petit, à la spatule. Cette addition dure environ 1/2 heure. On laisse la réaction se poursuivre

encore 1/2 heure, puis on hydrolyse par de l'eau pure. La réaction est très violente. On extrait à l'éther, et on traite comme d'habitude.

6°) Réduction de la chalcone par le trithiométhylaluminohydrure de lithium.

La réduction est effectuée selon le mode opératoire décrit pour la chalcone. La solution obtenue après hydrolyse est lavée à neutralité et séchée, puis le solvant est éliminé. Le produit obtenu prend en masse. On recristallise alors ce produit dans l'hexane, et on isole ainsi un produit bien cristallisé, à odeur d'ail, auquel l'analyse permet d'attribuer la structure suivante :



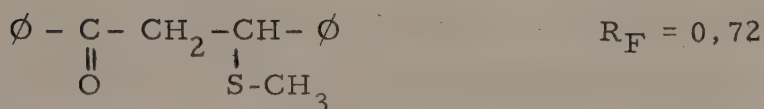
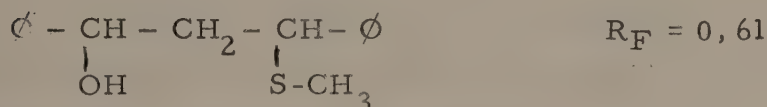
IR : $\nu_{\text{C=O}} : 1670 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{C=C}} : 1490; 1580, 1595 \text{ cm}^{-1}$

RMN : $\delta = 7,7 \text{ à } 8 \text{ (m, 2H)}$ aromatiques en α d'un CO
 $\delta = 7 \text{ à } 7,6 \text{ (m, 8H)}$ aromatiques
 $\delta = 4,4 \text{ (t, 1H)}$ H-C-SCH₃ H₂
 $\delta = 3,4 \text{ (d, 2H)}$ hydrogènes en α du CO H₁
 $\delta = 1,8 \text{ (s, 3H)}$ H₃C-S
 $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7 \text{ Hz}$

Séparation et caractérisation du diphényl-1,3 thiométhyl-3
propanol-1

Le produit obtenu après réduction de la chalcone par le trithiométhylaluminohydrure de lithium peut être distillé sous une pression de 0,5 mm de mercure. Les premières fractions obtenues contiennent du chalcot, de l'hydrochalcone et de l'hydrochalcot. Entre 162 et 170°C on peut isoler une fraction contenant environ 50 % de diphényl-1,3 thiométhyl-3 propanone-1 et 50 % de diphényl-1,3 thiométhyl-3 propanol-1.

Cette fraction a été chromatographiée sur plaque de silice (éluant : hexane:3, acétate d'éthyle:1).



L'alcool-thioéther est séparé, et caractérisé par spectrométrie :

$$\begin{array}{l} \text{IR : } \quad \nu_{\text{OH}} : 3400 \text{ cm}^{-1} \\ \quad \quad \nu_{\text{C}=\text{C}} : 1500, 1600 \text{ cm}^{-1} \end{array}$$

RMN : $\delta = 7,2 \text{ à } 7,5$ (m, 10H) aromatiques
 $\delta = 4,85$ (t, 1H) H - COH
 $\delta = 4,35$ (t, 1H) H - CSCH₃
 $\delta = 3,80$ (m, 2H) CH₂
 $\delta = 3$ (s, 1H) H-O
 $\delta = 1,8$ (s, 3H) H₃C-H

Masse : Pic parent : 258

Remarque : Pour confirmer la structure de ce produit, nous avons réduit par LTBA la diphenyl-1,3 thiométhyl-3 propanone-1. Le produit obtenu a, en CPV, le même temps de rétention que celui séparé sur plaque.

V - ANALYSE DES PRODUITS DE REDUCTION -

Les analyses ont été effectuées par chromatographie en phase vapeur sur un appareil CARLO ERBA FRACTOVAP GI.

1°) Méthyl-2 cyclohexanone.

Colonne : Carbowax 1500 à 5 % sur Chromosorb W longueur 3 m

Conditions : débit du gaz vecteur (azote) : 1,8 l/h

température de four : 60°C

température d'injection : 160°C.

Temps de rétention : méthyl-2cyclohexanone 10 mn

méthyl-2 cyclohexanol cis 19 mn

méthyl-2 cyclohexanol trans 21 mn 10 s.

2°) Tert. butyl-4 cyclohexanone.

Colonne : Carbowax 1500 à 5 % sur Chromosorb W longueur 3 m

Conditions : débit du gaz vecteur (azote) : 1,8 l/h

température du four : 90°C

température d'injection : 210°C.

Temps de rétention : tert. butyl-4 cyclohexanone 13 mn

tert. butyl-4 cyclohexanol cis 19 mn 24 s

tert. butyl-4 cyclohexanol trans 25 mn 24 s.

3°) Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone.

Colonne : Carbowax 1500 à 5 % sur Chromosorb W longueur 3 m

Conditions : débit de gaz vecteur (azote): 1,8 l/h

température du four : 90°C

température d'injection : 210°C

Temps de rétention : triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 6 mn 10 s.

triméthyl-3,3,5 cyclohexanol trans 12 mn 45 s

triméthyl-3,3,5 cyclohexanol cis 15 mn 30 s

4°) Cyclopentènone.

Colonne : Carbowax 20 M à 5 % sur Chromosorb W traité HMDS
longueur 5 m

Conditions : débit du gaz vecteur (azote) : 1,4 l/h

température du four : 100°C

température d'injection : 180°C

Temps de rétention : cyclopentanone 10 mn 40 s
 cyclopentanol 16 mn 20 s
 cyclopenténol 20 mn 10 s
 cyclopenténone 23 mn 40 s.

5°) Cyclohexénone.

Colonne : Carbowax 20 M à 5 % sur Chromosorb W traité HMDS
 longueur 5 m

Conditions : débit du gaz vecteur (azote) 1,4 l/h
 température de four 100°C
 température d'injection 180°C

Temps de rétention : cyclohexanone 21 mn 30 s
 cyclohexanol 33 mn 20 s
 cyclohexénone 42 mn
 cyclohexénol 47 mn

6°) Chalcone.

Colonne : Apiezon L à 5 % sur Chromosorb W longueur 2 m

Conditions : débit de gaz vecteur (azote) 1,6 l/h
 température de four 200°C
 température d'injection 350°C

Temps de rétention : hydrochalcone (III) + hydrochacol (IV) 10 mn 40 s
 chalcol (II) 14 mn 10 s
 chalcone (I) 19 mn 10 s

$\phi - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{SCH}_3) - \phi$	20 mn 40 s
$\phi - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{SCH}_3) - \phi$	28 mn 40 s

Nous avons vérifié que si l'hydrochalcone et l'hydrochacol ont des réponses sensiblement identiques sur le détecteur, la réponse du chalcol était par contre plus faible, rendant nécessaire l'utilisation d'une courbe d'étalonnage. D'autre part, les mesures ont été faites avec une référence interne (benzophénone : temps de rétention 7 mn 20 s).

7°) Dypnone.

Colonne : Apiezon L à 5 % sur Chromosorb W longueur 2 m

Conditions : débit de gaz vecteur (azote) : 1,6 l/h

température de four : 200°C

température d'injection : 400°C

Temps de rétention : hydrodypnone (VI) : 12 mn 10 s

dypnol (VII) : 16 mn 50 s

dypnone (V) : 21 mn 40 s

8°) N,N-Diméthylbenzamide.

Colonne : Réoplex 400 à 5 % sur Chromosorb W traité HMDS
longueur 2 m

Conditions : débit de gaz vecteur (azote) 1,8 l/h

température de four 100°C

température d'injection 250°C

Temps de rétention : diméthylbenzylamine 3 mn 20 s

N,N-diméthylbenzamide 12 mn 10 s

9°) Oxyde de styrène.

Colonne : Carbowax 1500 à 5 % sur Chromosorb W longueur 3 m

Conditions : débit de gaz vecteur (azote) : 1,8 l/h

température du four : 90°C

température d'injection : 210°C

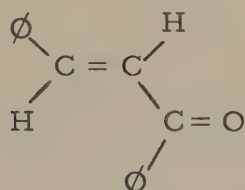
Temps de rétention : oxyde de styrène 6 mn 30 s

phényl-1 éthanol-1 19 mn 20 s

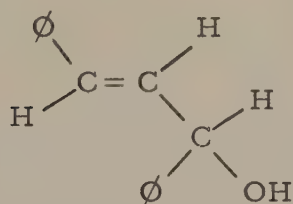
phényl-2 éthanol-1 31 mn 20 s

TABEAU DES COMPOSES OBTENUS LORS DE LA
REDUCTION DE LA CHALCONE ET DE LA DYPNONE

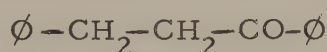
I Chalcone ou diphényl-1,3 propène-2 one-1 trans



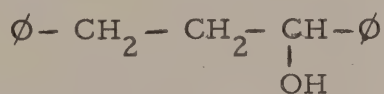
II Chalcol ou diphényl-1,3 propène-1 ol-3 trans



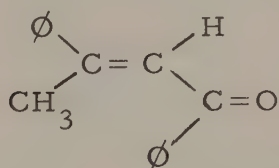
III Hydrochalcone ou diphényl-1,3 propanone-1



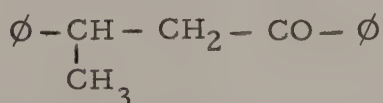
IV Hydrochalcol ou diphényl-1,3 propanol-1



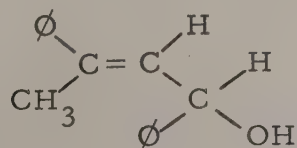
V Dypnone ou méthyl-3 diphényl-1,3 propène-2 one-1 E



VI Hydrodypnone ou méthyl-3 diphényl-1,3 propanone-1



VII Dypnol ou méthyl-3 diphényl-1,3 propène-2 ol 1 E



C O N C L U S I O N

Au cours de ce travail, nous avons pu synthétiser divers dérivés trisubstitués de l'aluminohydrure de lithium par action sur celui-ci d'alcools ou de thiols. Nous avons pu mettre en évidence la possibilité pour ces réducteurs de se dismuter selon :



Nous avons montré que la régiosélectivité de la réduction des α -énones s'interprétait bien à l'aide du principe de Pearson et de la théorie des perturbations, les facteurs orbitaux étant généralement plus importants que les facteurs stériques.

Par contre, en ce qui concerne la réduction des cyclohexanones, nous avons montré que si la recherche de l'antipériplanéité de l'attaque était le facteur primordial qui régissait la stéréosélectivité, les facteurs stériques étaient plus importants que les facteurs orbitaux, par suite du grand encombrement des hydrures utilisés, encombrement dû souvent à l'association des molécules de réducteurs entre elles.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - a) H.C. BROWN et R.F. MAC FARLIN,
J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 252.

b) H.C. BROWN et R.F. MAC FARLIN,
J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5372.

c) H.C. BROWN et C.J. SHOAF,
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 1079.
- 2 - J.S. MEEK et C. BOUBOULIS,
J. org. Chem., 1961, 26, 1302.
- 3 - C. GLIDEWELL,
J. chem. Soc. (A), 1971, p. 823.
- 4 - A.E. SHIRK et D.F. SHRIVER,
J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 5904.
et références citées.
- 5 - E.C. ASHBY, J.P. SEVENAIR et F.R. DOBBS,
J. org. Chem., 1971, 36, 198.
- 6 - E.C. ASHBY, F.R. DOBBS et H.P. HOPKINS Jr,
J. amer. chem. Soc., 1975, 97, 3158.
- 7 - E.C. ASHBY, F.R. DOBBS et H.P. HOPKINS Jr,
J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 2823.
- 8 - E.L. ELIEL et H. HAUBENSTOCK,
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 2363.
- 9 - D.C. AYRES et R. SAWDAYE,
Chem. Comm., 1966, p. 527.
- 10 - J.M. BEC et J. HUET,
Bull. Soc. chim., 1972, p. 1636.
- 11 - H. HAUBENSTOCK,
J. org. Chem., 1973, 38, 1765.

- 12 - a) S.R. LANDOR, B.J. MILLER et A.R. TATCHELL,
J.chem.Soc. (C), 1966, p. 1822.
b) S.R. LANDOR, B.J. MILLER et A.R. TATCHELL,
J.chem.Soc. (C), 1966, p. 2280.
c) S.R. LANDOR, B.J. MILLER et A.R. TATCHELL,
J.chem.Soc. (C), 1967, p. 197.
d) S.R. LANDOR et J.P. REGAN,
J.chem.Soc. (C), 1967, p. 1159.
- 13 - P.S. PORTUGHESE,
J.org.Chem., 1962, 27, 3359.
- 14 - H.C. BROWN et H.R. DECK,
J.amer.chem.Soc., 1965, 87, 5620.
- 15 - C. DUBOC,
Bull.Soc.chim., 1970, p 1768.
- 16 - H.C. BROWN et H.M. HESS,
J.org.Chem., 1969, 34, 2206.
- 17 - H.C. BROWN, P.M. WEISSMAN et N.M. YOON,
J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 1458.
- 18 - H.C. BROWN et P.M. WEISSMAN,
Israël J.Chem., 1963, 1, 430.
- 19 - J.M. BEC, J. DURAND et J. HUET,
Bull.Soc.chim., 1972, p. 4344.
- 20 - H.C. BROWN et N.M. YOON,
J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 1464.
- 21 - J.M. BEC et J. HUET,
C.R.Acad.Sci., 1970, 270 (C), 1131.
- 22 - J. MAYET et J. TRANCHANT,
Bull.Soc.chim., 1973, p. 510.
- 23 - HILAL ABDEL KADER,
Ber., 1970, 103, 1225.

- 24 - S. HERMANEK, O. KRIZ, J. PLESEK et T. HANSLIK,
Chem. and Ind., 1975, p. 42.
- 25 - D.E. O'REILLY,
J.chem.Phys., 1960, 32, 1007.
- 26 - H. HARAGUCHI et S. FUJIWARA,
J.phys.Chem., 1969, 73, 3467.
- 27 - H.C. BROWN et P.M. WEISSMAN,
J.amer.chem.Soc., 1965, 87, 5614.
- 28 - W.L. DILLING et R.A. PLEPYS,
J.org.Chem., 1970, 35, 2971.
- 29 - R.G. PEARSON,
J.chem.Educ., 1968, 45, 581 et 643.
J. SEYDEN-PENNE, Bull.Soc.chim., 1968, p. 3871,
et références citées.
- 30 - O. EISENSTEIN, J.M. LEFOUR, C. MINOT, NGUYEN TRONG ANH et G. SOUSSAN,
C.R.Acad.Sci., 1972, 274 (C), 1310.
- 31 - NGUYEN TRONG ANH et Coll.,
à paraître.
- 32 - B. DESCHAMPS, NGUYEN TRONG ANH et J. SEYDEN-PENNE,
Tetrahedron Letters, 1972, p. 3015.
- 33 - Y. MARONI-BARNAUD, M.C. ROUX-SCHMITT et J. SEYDEN-PENNE,
Tetrahedron Letters, 1974, p. 3129.
- 34 - J. BOTTIN, O. EISENSTEIN, C. MINOT et NGUYEN TRONG ANH,
Tetrahedron Letters, 1972, p. 3015.
- 35 - P.R. STORY et S.R. FAHRENHOLTZ,
J.amer.chem.Soc., 1965, 87, 1623.
- 36 - G. CUEILLE et R. JULIEN,
Bull.Soc.chim., 1972, p. 306.

- 37 - J. W. WHEELER et R. H. CHUNG,
J. org. Chem., 1969, 34, 1149.
- 38 - M. R. JOHNSON et B. RICKBORN,
J. org. Chem., 1970, 35, 1041.
- 39 - W. R. JACKSON et A. ZURGUIYAN,
J. chem. Soc., 1965, p. 5280.
- 40 - C. ARNAUD, NGUYEN CONG DANH et J. HUET,
Bull. Soc. chim., 1972, p 1603.
- 41 - S. W. STALEY et F. L. WISEMAN Jr,
J. org. Chem., 1970, 35, 3868.
- 42 - NGUYEN CONG DANH, C. ARNAUD et J. HUET,
Bull. Soc. chim., 1974, p 1071.
- 43 - J. M. BEC,
Thèse Lyon.
- 44 - J. BERTRAND, N. CABROL, L. CORRICHON-GUIGON et
Y. MARONI-BARNAUD,
Tetrahedron Letters, 1973, p 4683.
- 45 - J. DURAND, NGUYEN TRONG ANH et J. HUET,
Tetrahedron Letters, 1974, p 2397.
- 46 - R. G. PEARSON et J. SONGSTAD,
J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1827.
- 47 - C. S. RONDESTVEDT Jr,
J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 4509.
- 48 - J. C. PEW, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 1678.
J. C. PEW, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2850.
- 49 - H. H. WASSERMAN et N. E. AUBREY,
J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 590.
- 50 - F. A. HOCHSTEIN et W. G. BROWN,
J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3484.

- 51 - P. L. SOUTHWICK, N. LATIF, B. M. FITZGERALD et
N. M. ZACZEK,
J. org. Chem., 1966, 31, 1.
- 52 - H. NOMURA,
Bull. Soc. chim., 1925, p. 1245.
- 53 - K. FUKUI,
Acc. chem. Res., 1971, 4, 57.
- G. KLOPMAN et R. F. HUDSON,
Theo. chim. Acta, 1967, 8, 165.
- R. F. HUDSON et G. KLOPMAN,
Tetrahedron Letters, 1967, p. 1103.
- G. KLOPMAN,
J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 223.
- G. KLOPMAN, K. TSUDA, J. B. LOUIS et R. E. DAVIS,
Tetrahedron, 1970, 25, 4549.
- F. FILIPPINI et R. F. HUDSON,
Chem. Comm., 1972, p. 522.
- R. F. HUDSON,
Angew. chem. internal. Edit., 1973, 12, 36.
- 54 - M. C. DIGUARDO, C. ARNAUD, J. DURAND et J. HUET,
C. R. Acad. Sci., 1975, 281 (C), 559.
- 55 - W. G. DAUBEN, G. J. FONKEN et D. S. NOYCE,
J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2579.
- 56 - J. M. CENSE,
Tetrahedron Letters, 1972, p. 2153.
- 57 - A. CALVET et J. LEVISALLES,
Tetrahedron Letters, 1972, p. 2157.
- 58 - N. IDRIS, M. PERRY et Y. MARONI-BARNAUD,
Tetrahedron Letters, 1973, p. 4447.
- 59 - J. C. RICHER,
J. org. Chem., 1965, 30, 324.

- 60 - D. J. CRAM et F. A. ABD ELHAFEZ,
J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5828.
- 61 - J. W. CORNFORTH, R. H. CORNFORTH et K. K. MATHEW,
J. chem. Soc., 1959, p. 112.
- 62 - G. J. KARABATSOS,
J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1367.
- 63 - NGUYEN TRONG ANH et O. EISENSTEIN,
Tetrahedron Letters, 1976, p 155.
- 64 - M. CHEREST, H. FELKIN et N. PRUDENT,
Tetrahedron Letters, 1968, p. 2199.
- 65 - M. CHEREST et H. FELKIN,
Tetrahedron Letters, 1968, p. 2205.
M. CHEREST et H. FELKIN,
Tetrahedron Letters, 1971, p. 383.
- 66 - J. LAEMMLE, E. C. ASHBY et P. V. ROLLING,
J. org. Chem., 1973, 38, 2526.
- 67 - J. BERTRAND, L. CORRICHON-GUIGON, Y. KOUDSI,
M. PERRY et Y. MARONI-BARNAUD,
C. R. Acad. Sci., 1973, 277 (C), 723.
- 68 - J. KLEIN,
Tetrahedron Letters, 1973, p. 4307.
- 69 - NGUYEN TRONG ANH, O. EISENSTEIN, J. M. LEFOUR et
M. E. TRAN HUU DAU,
J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 6146.
- 70 - J. HUET, Y. MARONI-BARNAUD, NGUYEN TRONG ANH et
J. SEYDEN-PENNE,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 159.
- 71 - J. L. PIERRE et H. HANDEL,
Tetrahedron Letters, 1974, p. 2317.
- 72 - J. L. PIERRE, H. HANDEL et R. PERRAUD,
Tetrahedron, 1975, 31, 2795.

- 73 - H. HANDEL et J. L. PIERRE,
Tetrahedron, 1975, 31, 2799.
- 74 - P. T. LANDSBURY et R. E. MAC LEAY,
J. org. Chem., 1963, 28, 1940.
- 75 - NUNG MIN YOON et H. C. BROWN,
J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 2927.
- 76 - NGUYEN CONG DANH, C. ARNAUD et J. HUET,
Bull. Soc. chim., 1974, p. 1067.
- 77 - E. L. ELIEL et Y. SENDA,
Tetrahedron, 1970, 26, 2411.
- 78 - D. C. WIGFIELD, S. FEINER et D. J. PHELPS,
J. org. Chem., 1975, 40, 2533.
- 79 - D. C. AYRES et R. SAWDAYE,
J. chem. Soc. (B), 1967, p. 581.
- 80 - D. C. KLEINSCHMIDT,
Thèse, Indiana University, Bloomington, 1966.
- 81 - J. H. STRANGE et R. E. MORGAN,
J. Phys. (C), 1970, 3, 1999.
- 82 - A. E. FINHOLT, A. C. BOND Jr et H. I. SCHLESINGER,
J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 1199.
- 83 - D. C. AYRES, D. N. KIRK et R. SAWDAYE,
J. chem. Soc. (B), 1970, p. 1133.
- 84 - E. L. ELIEL et S. H. SHROETER,
J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 5031.
- 85 - H. B. BURGI, J. D. DUNITZ, J. M. LEHN et G. WIPFF,
Tetrahedron, 1974, 30, 1563.
- 86 - W. G. DAUBEN et R. E. BOZAK,
J. org. Chem., 1959, 24, 1596.

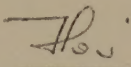
- 87 - J. STAS,
Bull. Soc. chim. belges, 1926, 35, 379.
Chem. Zbl. 1927 (I), p. 715.
- 88 - J.H. MARKGRAF et PAK-TONG LEUNG,
J. chem. Educ., 1970, 47, 707.
- 89 - A. J. VOGEL,
Practical organic Chemistry, 3ème Ed. (1967),
p. 814, Longmans.
- 90 - K. ALDER et F.H. FLOCK,
Ber., 1956, 89, 1735.
- 91 - Organic Synthèses, Collective Volume IV, 2ème Ed. (1967),
p. 238, John Wiley and Sons.
- 92 - E.W. GARBISH Jr,
J. org. Chem., 1965, 30, 2109.
- 93 - C. ARNAUD,
Communication personnelle.
- 94 - A. J. VOGEL,
Practical organic Chemistry, 3ème Ed. (1967),
p. 718, Longmans.
- 95 - A. HALLER et E. BAUEUR,
C. R. Acad. Sci., 1909, 149, 5.
- 96 - N.O. CALLOWAY et L.D. GREEN,
J. amer. chem. Soc., 1937, 59, 809.
- 97 - E. P. KOHLER,
Amer. chem. J., 1904, 31, 655.
- 98 - E. L. ELIEL et H. HAUBENSTOCK,
J. org. Chem., 1961, 26, 3504.
- 99 - HALLMAN,
Ber., 1876, 9, 846.
- 100 - J. MALEK et M. CERNY,
Synthesis 1972, p 217.

101 - J. SEYDEN-PENNE et Coll.
à paraître.

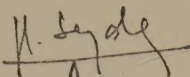
VU :

Les membres du Jury :

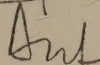
M. J. GORE



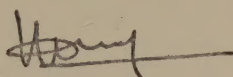
Mme J. SEYDEN-PENNE



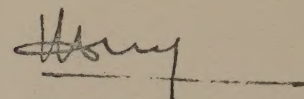
M. NGUYEN TRONG ANH



M. J. HUET



Vu et approuvé,
Le Directeur de l'U. E. R.
de Chimie-Biochimie,

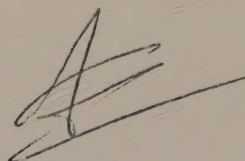


J. HUET

Vu et accordé le permis d'imprimer.

Lyon, le 29 Mars 1976

Pr Le Président de l'Université Claude Bernard



E. ELBAZ

